

**Die antimikrobielle Behandlung von
Nieren- und Harnwegsinfektionen
unter besonderer Berücksichtigung von Sisomicin**

Elisabeth Christine Isbary

1977

Aus der ersten medizinischen Klinik der Universität
München

Komm.- Direktor: Prof. Dr. Hans J. Karl

Die antimikrobielle Behandlung von Nieren- und Harn-
wegsinfektionen unter besonderer Berücksichtigung von
Sisomicin

Inaurugal-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Medizin an
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elisabeth Christine Isbary, geb. Venhofen
aus
München
Jahr
1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Hendrik Döbelstein

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hans J. Karl

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.1.1977



Verzeichnis der ...

Seite

1. Einleitung	1
2. Zusammenfassung der ...	2
3. ...	3
4. ...	4
5. ...	5
6. ...	6
7. ...	7
8. ...	8
9. ...	9
10. ...	10
11. ...	11
12. ...	12
13. ...	13
14. ...	14
15. ...	15
16. ...	16
17. ...	17
18. ...	18
19. ...	19
20. ...	20
21. ...	21
22. ...	22
23. ...	23
24. ...	24
25. ...	25
26. ...	26
27. ...	27
28. ...	28
29. ...	29
30. ...	30
31. ...	31
32. ...	32
33. ...	33
34. ...	34
35. ...	35
36. ...	36
37. ...	37
38. ...	38
39. ...	39
40. ...	40
41. ...	41
42. ...	42
43. ...	43
44. ...	44
45. ...	45
46. ...	46
47. ...	47
48. ...	48
49. ...	49
50. ...	50
51. ...	51
52. ...	52
53. ...	53
54. ...	54
55. ...	55
56. ...	56
57. ...	57
58. ...	58
59. ...	59
60. ...	60
61. ...	61
62. ...	62
63. ...	63
64. ...	64
65. ...	65
66. ...	66
67. ...	67
68. ...	68
69. ...	69
70. ...	70
71. ...	71
72. ...	72
73. ...	73
74. ...	74
75. ...	75
76. ...	76
77. ...	77
78. ...	78
79. ...	79
80. ...	80
81. ...	81
82. ...	82
83. ...	83
84. ...	84
85. ...	85
86. ...	86
87. ...	87
88. ...	88
89. ...	89
90. ...	90
91. ...	91
92. ...	92
93. ...	93
94. ...	94
95. ...	95
96. ...	96
97. ...	97
98. ...	98
99. ...	99
100. ...	100

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Verwendete Abkürzungen	
1. Einleitung	1
2. Charakterisierung und kritische Wertung von gebräuchlichen Antibiotika und Chemotherapeutika bei Nieren- und Harnwegsinfektionen	2
2.1. Penicilline	2
2.2. Cephalosporine	5
2.3. Tetracycline	6
2.4. Chloramphenicol	8
2.5. Aminoglykoside	10
2.6. Trimethoprim/Sulfamethoxazol	13
2.7. Sulfonamide	14
2.8. Nitrofurantoin	15
2.9. Nalidixinsäure	16
3. Pharmakologie und eigene Erfahrungen mit Sisomicin bei der Behandlung von Nieren- und HWI.	17
3.1. Pharmakologie (Zur Verfügung gest. Daten, 11)	17
3.1.1. Galenik	17
3.1.2. In-vitro Untersuchungen	18
3.1.3. In-vivo Aktivität	18
3.1.4. Serumkonzentration und biologische Halbwertszeit	19
3.1.5. Toxikologie	19
3.1.5.1. Akute Toxizität	19
3.1.5.2. Kreislauf	19
3.1.5.3. neuromuskuläre Blockade	19
3.1.5.4. Muskulatur	20
3.1.5.5. Niere	20
3.1.5.6. Leber	21
3.1.5.7. Ohr und Labyrinth	21
3.1.6. Klinische Pharmakologie bei gesunden Probanden	21
3.2. Methodik	23
3.2.1. Krankengut	23
3.2.2. Bakteriologie	23
3.2.3. Dosierung und Applikation	25

	Seite
3.2.4. Untersuchungen und Befragungen zur Erfassung von unerwünschten Wirkungen	25
3.2.5. Kriterien für die Beurteilung des Behandlungsergebnisses	26
3.2.6. Pharmakokinetik	27
3.3. Kasuistik	27
3.4. Synopsis der Behandlungsergebnisse	48
3.4.1. Bakteriologie	48
3.4.2. Klinische Ergebnisse	51
3.4.3. Nebenwirkungen	51
3.4.3.1. subjektive Angaben	51
a) lokale Verträglichkeit	51
b) allgemeine Reaktionen	54
3.4.3.2. Befunde	54
a) Cochlearis- und Vestibularisfunktion	54
b) Hämatologie	54
c) Leberfunktionswerte	55
d) Nierenfunktionswerte	56
e) Urinsediment	58
- Sisomicin-Patienten	
- Vergleichspatienten	
f) Pharmakokinetik	62
4. Diskussion	64
4.1. Vergleichende Wertung von Sisomicin und Gentamycin	64
4.1.1. Bakteriologie (In-vitro Testung)	64
4.1.2. Klinische Behandlungsergebnisse	65
4.1.3. Nebenwirkungen	68
4.1.3.1. allgemeine Verträglichkeit	68
4.1.3.2. Oto- und Vestibularis-toxizität	69
4.1.3.3. Leberfunktionswerte	69
4.1.3.4. Nierenfunktionswerte	70
4.1.3.5. Urinsediment	71
4.1.4. Pharmakokinetik von Sisomicin	72

4.2. Die Bedeutung der Aminoglykoside Sisomicin und Gentamycin bei der Behandlung von Nieren- und Harnwegsinfektionen und ihre Stellung in der Reihe der dabei gebräuchlichen Antibiotika	74
4.2.1. Die Behandlung von akuten unkomplizierten Nieren- und Harnwegsinfektionen	75
4.2.2. Die Behandlung von chronischen oder durch Hospitalkeime hervorgerufenen Harnwegsinfektionen	75
4.2.3. Die Behandlung schwerer, nicht identifizierter Nieren- und Harnwegsinfektionen	76
4.2.4. Die antibiotische Behandlung niereninsuffizienter Patienten	77
5. Zusammenfassung	78
6. Literaturverzeichnis	79

Verwendete Abkürzungen

CPN	chronische Pyelonephritis
E.coli	Escherichia coli
gram-neg.	gram-negativ
HH	Hemmhof
HWI	Harnwegsinfektion
HWZ	Halbwertszeit
ind. +	indol-positiv
KZ	Keimzahl
MHK	minimale Hemmkonzentration
PN	Pyelonephritis
Pseud. aer.	Pseudomonas aeruginosa
TMP/SMZ	Trimethoprim-Sulfamethoxazol

1. Einleitung

Wenngleich die Bedeutung von Harnwegsinfektionen bzw. Bakteriurien für die Entwicklung von chronischer Niereninsuffizienz und Hypertonie noch in jüngerer Zeit sicher überschätzt wurde (FREEDMAN, 67,68), so gilt dies jedoch nicht für parenchymatöse Infektionen mit Problemkeimen und vor allem dann nicht, wenn prädisponierende Faktoren wie Harnwegsobstruktionen oder Stoffwechseldefekte ein rezidivierendes Auftreten begünstigen.

Nach wie vor sind die Behandlungsergebnisse hier trotz einer Vielfalt von verfügbaren Antibiotika und Chemotherapeutika nicht immer befriedigend. In Krankenhäusern stellt die Verschiebung des Erregerspektrums zu resistenten Mutanten hin ein ernsthaftes Problem dar.

Ich habe deshalb versucht, die Wertigkeit bisher üblicher Antibiotika bei der Behandlung von Nieren- und Harnwegsinfektionen zu analysieren, und sie mit einem neuen Aminoglycosid-Antibiotikum, Sisomicin, zu vergleichen.

Es wurden 20 Fälle mit Sisomicin behandelt und dabei klinische, bakteriologische und pharmakokinetische Befunde erhoben.

2. Charakterisierung und kritische Wertung von gebräuchlichen Antibiotika und Chemotherapeutika bei Nieren- und Harnwegsinfektionen

2.1. Penicilline

Für die Behandlung der gram-negativen Keimflora bei Harnwegsinfektionen eignen sich vor allem die Breitbandpenicilline Ampicillin oder Ampicillin-Analoga und Carbenicillin. Die Bakterizidie von Ampicillin gegen gram-positive Keime ist geringer als die von Penicillin. Ampicillin ist jedoch auch wirksam gegen Enterokokken und in unterschiedlichem Maß gegen gram-neg. Keime. E.coli und Proteus sind in relativ hohem Prozentsatz empfindlich, Klebsiella-Enterobacter und Pseud. aer. meist resistent (116,123,126,130,131,142). Ampicillin ist nicht penicillinase-fest. Eine Resistenzentwicklung unter der Therapie ist selten, es besteht eine partielle Kreuzresistenz mit Carbenicillin und den Cephalosporinen.

Nach parenteraler Gabe werden wesentlich höhere Serumkonzentrationen erreicht als nach oraler (30-50 %) (109). Die HWZ beträgt ca. eine Stunde. Ampicillin wird zum großen Teil unverändert über die Nieren, teils durch glomeruläre Filtration, teils durch tubuläre Sekretion ausgeschieden.

Die Toxizität von Ampicillin ist sehr gering. An erster Stelle der Nebenwirkungen stehen gastrointestinale Beschwerden durch Veränderung der Darmflora (47,49, 122,131), sehr selten sind embolisch-toxische Reaktionen (77) und Transaminasenerhöhungen (48). Leider steht der geringen Toxizität eine hohe Allergisierungsrate gegenüber, und zwar einerseits als echte Penicillinallergie (52,77,133, 147) bis zum anaphylaktischen Schock, allergischer Agranulozytose (141) und irreversibler Nierenschädigung als

Hypersensitivitätsreaktion, andererseits als makulopapulöses Exanthem: Es ist mit 6-10 % viel häufiger als die echte Penicillinallergie und tritt besonders oft bei Mononucleosis infectiosa und Salmonellosen auf (48,58,77,151). Es erscheint meist am 7.-12. Behandlungstag, ist durch Corticoide schlecht zu beeinflussen (151) und klingt selbst bei Weiterführung der Therapie normalerweise ab (49,52). Eine Kreuzallergie mit anderen Penicillinen besteht dabei meist nicht (52,58,151). Eine spätere Ampicillin-Therapie muß nicht unbedingt wieder ein makulopapulöses Exanthem auslösen (52,58). Die Ätiologie ist noch unbekannt.

Die im Handel befindlichen Ampicillin-Analoga, Amoxycyclin, Pivampicillin, Hetacillin, Ciclacillin unterscheiden sich von Ampicillin hauptsächlich durch ihre bessere Resorption im Darm (48,131,137).

Bei akuten, nicht komplizierten HWI, bei denen es sich meist um E.coli als Erreger handelt, ist in einem relativ hohen Prozentsatz mit einer Empfindlichkeit der Keime zu rechnen. Selbst bei oraler Dosierung werden ausreichende Serum-, Gewebs- und Hohlraumkonzentrationen erreicht. Ampicillin stellt deshalb und wegen seiner geringen Toxizität ein Mittel der ersten Wahl für die Behandlung unkomplizierter HWI dar. In der Gravidität ist es das Mittel der ersten Wahl, da keine Schäden für den Feten zu erwarten sind. Auch kann die Dosis bei nur mäßig empfindlichen Keimen unbedenklich erhöht werden.

Ampicillin wurde auch für die Dauerbehandlung von CPN eingesetzt (87). Dabei wird die Darmflora weitgehend zerstört und es besteht nach MARGET (89) die Gefahr der Selektion resistenter Mutanten.

Bei niereninsuffizienten Patienten kann Ampicillin in unveränderter Dosierung verabreicht werden.

Carbenicillin ist gegen Proteus und Pseud. aer. wesentlich aktiver als Ampicillin (48,56,116), die übrigen Keime sind gleich oder weniger empfindlich. Bei oraler Gabe wird es nicht resorbiert, als Indanyl-Ester zu etwa 36 % (48). Die i.m. Applikation wird schlecht vertragen, weshalb Carbenicillin i.v. verabreicht werden sollte. Bei Dosiserhöhung von Carbenicillin kommt es zu einem überproportionalen Anstieg des Serumspiegels. Die Eiweißbindung wird mit 26-50 % angegeben (110,135). Die renale Ausscheidung entspricht der von Ampicillin.

Die Allergiefrequenz entspricht der von Penicillin-G; toxische Nebenwirkungen sind selten, es werden reversible Transaminasenerhöhungen, und ätiologisch unklare Gerinnungsstörungen beschrieben (77,137). Carbenicillin ist nicht penicillinasefest, die Kreuzresistenz mit anderen Penicillinen ist inkomplett (96).

Wegen der geringen Toxizität kann und muß die Dosis bei der relativ unempfindlichen Pseud. aer. sehr hoch gewählt werden, um eine Resistenzentwicklung zu vermeiden (59,96,110). In-vitro, oder wenn in der gleichen Infusionsflasche gegeben, inaktivieren sich zwar Carbenicillin und Gentamycin (81,82,99,110,111), doch hat sich diese Kombination in der Praxis bei der Behandlung schwerer Pseud. aer. Infektionen als wertvoll erwiesen (81,87,114,121,138). Die Konzentration von Carbenicillin ist im Urin 6h p.inj. 1000-fach höher als im Blut (110). Vom pharmakokinetischen Verhalten her eignet es sich deshalb gut für die Behandlung von HWI. Um die Gefahr der Züchtung resistenter Mutanten durch häufigen Einsatz möglichst gering zu halten, sollte sein Einsatz bei HWI schweren Pseud. aer. Infektionen vorbehalten sein.

2.2. Cephalosporine

Die Cephalosporine sind mit den Penicillinen nahe verwandt. Ihre Penicillinasefestigkeit ist besonders hervorzuheben. Von den parenteral anzuwendenden Ceph. wird das Cephazolin dem Cephaloridin und Cephalothin wegen seines breiteren Wirkungsspektrums auf gram-neg. Keime, seiner längeren HWZ und geringeren Nephrotoxizität von TOELLER und SIMON (145) vorgezogen (siehe auch unten).

Die Cephalosporine haben ein breites Wirkungsspektrum auf gram-pos. Keime, von den gram-neg. sind meist *E.coli* und *Klebsiella* empfindlich, während *Proteus* und *Pseud. aer.* oft primär resistent sind (123,126). Eine sekundäre Resistenz durch Cephalosporinase-Bildung kann sich bei *Proteus*, *Pseud. aer.* und *E.coli* entwickeln (67,140).

Bei gleicher Dosierung liegen die erreichten Serumspiegel von Cephazolin 6mal höher als von Cephalothin. Dieses wird zu ca. 40 % zu einem wenig wirksamen Metaboliten desacetyliert. Die HWZ und Eiweißbindung betragen für Cephalothin 27 min und 62-79 %, für Cephazolin 94 min und 74 %, für Cephaloridin 90 min und 22-33 % (137), die erreichbaren Gewebskonzentrationen werden mit 20-50 % der Serumkonzentration angegeben (48). Im Tierversuch war die Gewebskonzentration von Cephazolin wesentlich höher als die von Cephalothin (134). Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren zu 85-90 % in aktiver Form (48,145).

Allergische Reaktionen auf Cephalosporine sind seltener als bei den Penicillinen, in der Regel besteht keine Kreuzallergie (67,116,137). An toxischen Nebenwirkungen werden beschrieben: reversible Leukopenie (105,140), lokale Reaktionen an der Einstichstelle (137) und Einschränkung der Nierenfunktion, besonders bei Cephaloridin (77) und Cephalothin (108). Besondere Vorsicht ist geboten

bei der Kombination von Cephalothin mit Gentamycin, da sich diese beiden Antibiotika in ihrer Nephrotoxizität zu potenzieren scheinen. Es wurden mehrere Fälle von akutem Nierenversagen nach dieser Kombination beschrieben (10,11,13,31,34,41,46).

Die Oral-Cephalosporine Cephalexin und Cephadrin sind in ihren antibakteriellen Eigenschaften den parenteralen unterlegen, da sie gegen gram-neg. Keime schwächer wirksam sind (102,136,145). Sie haben ebenfalls eine sehr kurze HWZ von etwa 1h (136). Neben den oben beschriebenen Nebenwirkungen wurden auch gastrointestinale Beschwerden beobachtet (136,137).

Mit den Cephalosporinen werden ausreichende Serum-, Gewebs- und Hohlraumkonzentrationen erreicht. Ihre Toxizität ist im Vergleich zu Antibiotika mit ähnlichem Wirkungsspektrum höher. In der freien Praxis erweist sich auch die kurze biologische HWZ als nachteilig, die ein Dosierungsintervall von höchstens 6h notwendig macht. Aus diesen Gründen gehören die Cephalosporine bei der Behandlung unkomplizierter HWI nicht zu den Mitteln der ersten Wahl. Sie sind jedoch in der Klinik bei der Bekämpfung von Problemkeimen wie Klebsiella und einigen E.coli-Stämmen wertvoll.

2.3. Tetracycline

Neben den älteren, kürzer wirksamen Tetracyclinen - Tetracyclin, Demethyltetracyclin, Rolitetracyclin, Methacyclin - stehen die neueren "Langzeittetracycline" Minocyclin und Doxycyclin. Das Wirkungsspektrum der einzelnen Tetracycline ist ähnlich (92,146), sie unterscheiden sich hauptsächlich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften und in ihrer Verträglichkeit. Von den gram-neg. Keimen

sind E.coli und Klebsiella in unterschiedlichem Maß empfindlich, Proteus und Pseud. aer. meist resistent (123,126,137). Resistenzentwicklungen werden nicht häufig beschrieben (146). Die Resorption nach oraler Gabe ist unterschiedlich, sie erreicht bei Doxycyclin 75 %, bei Minocyclin fast 100 %. Diese kann jedoch durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme, z.B. Milch negativ beeinflußt werden. Die HWZ der klassischen Tetracycline beträgt 8-9h, von Doxycyclin 12-13h, von Minocyclin 15-16h; die Eiweißbindung ist unterschiedlich. Die Ausscheidung erfolgt nach oraler Gabe zu ca. 20 %, nach parenteraler Gabe zu 60 % in aktiver Form über die Nieren durch glomeruläre Filtration (61,137), ein Teil wird über die Galle ausgeschieden (ca. 35 %), der Rest wird im Organismus metabolisiert. Bei Niereninsuffizienten muß die Dosis der klassischen Tetracycline reduziert werden, Doxycyclin und Minocyclin können in normaler Dosierung, selbst unter Hämodialyse, verabreicht werden, die HWZ ändert sich kaum, wahrscheinlich wegen vermehrter Metabolisierung (85,101, 139,147).

Allergische Reaktionen auf Tetracycline sind selten (77,117). Gastrointestinale Störungen durch Schleimhautreizungen und Störungen der Darmflora mit lebensbedrohlicher Staphylokokkenenterokolitis sind bei den klassischen Tetracyclinen häufiger (48,122,147). Leberschäden mit Fettleber, Anorexie, Acidose und Erbrechen auf Grund des antianabolen Effekts der Tetracycline werden fast nur bei Überdosierung gefunden (77,90,105,147). In der Gravidität und bei Kindern bis zu 6 Jahren ist Vorsicht geboten, da die Tetracycline in Knochen und Zähne eingelagert werden, und zu irreversibler Gelbfärbung der Zähne mit erhöhter

Kariesanfälligkeit führen (60,77,105). Bei Kleinkindern wurde über reversible intrakranielle Drucksteigerung berichtet (77).

Zu beachten ist weiterhin die Photosensibilisierung, besonders nach Demethylchlortetracyclin (154).

Beim Vorliegen einer Myasthenia gravis kann sich der Magnesium-Gehalt von Reverin^R und Terravenös^R negativ auf die Kontraktilität der Muskulatur auswirken (72,153). Bei Doxycyclin und Minocyclin ist das Auftreten von Nebenwirkungen seltener, da einerseits wegen der gesteigerten Resorption die gastrointestinale Verträglichkeit besser, andererseits ihr antianaboler Effekt geringer ist (61,122, 146). Deshalb werden heute Doxycyclin und Minocyclin bevorzugt für die Therapie von HWI eingesetzt. Selbst bei nur einmaliger Einnahme pro Tag werden ausreichend hohe Serum-, Gewebs- und Hohlraumspiegel erreicht.

Da ihr Wirkungsspektrum prozentual weniger Keime erfaßt, und ihre Toxizität höher ist als die von Ampicillin und TMP/SMZ, sollten sie nur gezielt Anwendung finden. Ein besonderer Vorteil von Doxycyclin und Minocyclin ist, daß sie auch bei Niereninsuffizienten gegeben werden können, ohne daß eine Kumulation und damit erhöhte Rate von Nebenwirkungen befürchtet werden muß (85,101,109,147).

2.4. Chloramphenicol

Chloramphenicol und das verwandte Thiamphenicol zeichnen sich durch ein sehr breites Wirkungsspektrum aus, das auch die meisten gram-neg. Stäbchen, außer Pseud. aer. erfaßt. Resistenzentwicklung unter der Therapie kommt vor (71). Chloramphenicol kann oral oder parenteral appliziert werden, die HWZ beträgt ca. 3h, die Eiweißbindung ca. 50 %, ein Teil wird durch Glucuronsäure inaktiviert. Die Aus-

scheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren, zu etwa 10 % als freies Chloramphenicol, zu etwa 90 % glucuronisiert durch tubuläre Sekretion (48,137). Bei Niereninsuffizienten braucht die Dosis nicht reduziert zu werden, da eine Kumulation der inaktiven Metaboliten nach KLOSTERHAFEN (88) und REUBI (119,120) nicht zu den gefürchteten Nebenwirkungen führt. Bei Leberschäden ist der Abbau verlangsamt.

An Nebenwirkungen steht eine Knochenmarksdepression, wahrscheinlich auf einem Enzymdefekt beruhend, an erster Stelle. Man unterscheidet 2 Formen; Einerseits eine meist irreversible aplastische Anämie oder Pancytopenie, die oft erst nach wochen- oder monatelanger Latenz auftritt, nicht dosisabhängig ist, und meist tödlich verläuft (51,77,83, 105,148); andererseits eine sideroachrestische Anämie, Thrombopenie oder Agranulozytose, die sich regelmäßig bei Dosen von über 50 mg/kg/d entwickelt, und sich nach Absetzen von Chloramphenicol meist zurückbildet (51,55,83, 132).

Thiamphenicol scheint stärker akut hämatotoxisch zu sein, es wurden jedoch keine irreversiblen Schäden bekannt (137).

Bei Neugeborenen kommt das häufig tödliche "Grey-Syndrom" (mit kardiovaskulärem Kollaps, "grauer Zyanose", aufgetriebenem Leib) vor. Es ist bedingt durch Kumulation von Chloramphenicol aufgrund der ungenügenden Bildung von Glucuronsäure in der unreifen Leber (105,116).

Aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften eignet sich Chloramphenicol gut für die Behandlung von akuten und chronischen HWI, und wurde auch wegen seiner guten gastrointestinalen Verträglichkeit und seines breiten Wirkungsspektrums häufig eingesetzt. Wegen seiner Hämatotoxizität -nach WALLERSTEIN et al. (148) ist die Wahrschein-

lichkeit an einer aplastischen Anämie zu erkranken nach Chloramphenicol 13mal höher als bei der Normalbevölkerung - sollte es nur noch verwendet werden, wenn kein anderes Antibiotikum für die Behandlung des HWI zur Verfügung steht.

2.5. Aminoglykoside

Folgende systemisch anwendbare Aminoglykoside stehen zur Verfügung: Streptomycin und Dihydrostreptomycin, Kanamycin, Spectinomycin, Gentamycin, Tobramycin.

Ihr Verhalten im Organismus, ihre antibakteriellen Eigenschaften und ihre Toxizität sind qualitativ ähnlich, quantitativ jedoch verschieden. Gemeinsam ist bei allen die Notwendigkeit der parenteralen Applikation, da sie oral kaum resorbiert werden.

Streptomycin und Dihydrostreptomycin werden heute wegen ihrer raschen Resistenzinduktion, höher Toxizität (irreversible Vestibularisschädigung) und Allergisierungsrate fast nur noch für die Tuberkulosebehandlung eingesetzt (48,137).

Kanamycin erwies sich als gutes Breitspektrum-antibiotikum (27), wurde aber wegen seiner höheren Otoktoxizität und schlechteren Wirkung auf gram-neg. Keime vom Gentamycin übertroffen (137).

Spectinomycin hat eine relativ geringe Aktivität gegen gram-neg. Erreger. Von grossem klinischen Interesse ist seine Wirkung auf Gonokokken (48,137).

Gentamycin ist heute bei der Bekämpfung schwerer gram-neg. Infektionen das gebräuchlichste Aminoglykosid. Es wurde deshalb zum Vergleich mit Sisomicin herangezogen.

Tobramycin ist ein neu entwickeltes Aminoglykosid. In Toxizität und Wirkungsspektrum ist es dem Gentamycin ähnlich, es hat jedoch eine stärkere Aktivität gegen Pseud. aer. (17,21,26,35).

Gentamycin wirkt bakterizid im Proliferations- und Ruhestadium der Bakterien (137). Es hat ein breites Wirkungsspektrum mit guter Wirksamkeit auf gram-neg. Stäbchen (2,4,7,22,29,30,32,40,41), wobei die besondere Wirksamkeit gegen Pseud. aer. hervorgehoben werden muß (1,28,36,39). Relativ unempfindlich sind Enterokokken. Vereinzelt wurde eine Resistenzentwicklung während der Therapie beobachtet (6,7), die sich auch stufenweise experimentell hervorrufen ließ (22). Mit anderen Aminoglykosiden besteht eine inkomplette Kreuzresistenz (22,37,42,135). Nach intramuskulärer Gabe verteilt sich Gentamycin schnell im Extrazellulärraum, die maximale Serumkonzentration wird nach 1-2h erreicht (5). Die HWZ beträgt ca. 2h, die Plasmaeiweißbindung 0-30 % (8,12,23,28,37). Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren durch glomeruläre Filtration, ohne Rückresorption in den Tubuli, im Stuhl ist Gentamycin nicht nachzuweisen. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz muß daher die Dosis entsprechend dem Kreatinin-Spiegel i.S. bzw. der endogenen Kreatininclearance reduziert werden (8,12,16,25,33,37).

Die wichtigste Nebenerscheinung ist, wie bei allen Aminoglykosiden, die Toxizität gegenüber dem 8. Hirnnerven. Bei Gentamycin treten zuerst Vestibularis-Störungen auf (15,19,43). Durch Membranschädigung ist die Konzentration von Gentamycin in der Perilymphe höher als im Serum, die HWZ um das 10-fache verlängert (19). Das erste Symptom ist ein Provokationsnystragmus. Im Tierversuch tritt bei Dosen von 10-80 mg/kg eine Verklebung der Haarzellen in der Macula sacculi ein, bei 40-80 mg/kg dasselbe im Corti'schen Organ mit Beginn am basalen Ende, woraus der Beginn des Hörverlusts in den hohen Frequenzen resultiert (15,19,43). Bei normaler Nierenfunktion bietet die übliche Dosis von 1-3 mg/kg im allgemeinen genügend

Sicherheit. Bei Niereninsuffizienz ist darauf zu achten, daß die Serumkonzentration 10 mcg/ml nicht überschreitet. In der Literatur (3,4,12,29,30,39,40) finden sich Berichte über Akustikus- oder Vestibularisschädigungen überwiegend bei extrem hoher Dosierung (10 mg/kg) oder bei Ausscheidungsstörungen. Beim Auftreten der ersten Symptome ist die Therapie möglichst sofort abubrechen, da es sich nach KELLERHALS (19) um irreversible Schäden handelt, die auch nach Absetzen von Gentamycin noch zunehmen können. Kombination mit Furosemid oder Ethacrynsäure kann die Toxizität noch steigern.

Die Nephrotoxizität von Gentamycin, die sich meist in einem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen i.S. äußert, ist im allgemeinen reversibler Natur (3,4,9,22,30,44), es wird jedoch auch Tubulusschädigung mit Proteinurie beschrieben (4,30), sowie Oligurie bis Anurie (30). Diese nephrotoxischen Erscheinungen äußern sich nach WILFERT et al. (44) am häufigsten bei alten Patienten, oder nach NOVOTNY und MOESCHLIN (30) bei Überdosierung und vorgeschädigter Niere. Besonders muß auf die Potenzierung der nephrotoxischen Wirkung bei der Kombination von Gentamycin mit Cephalothin hingewiesen werden (10,11,13,29,31,34,41,46). Vereinzelt wurde auch ein reversibler Transaminasenanstieg beschrieben (22,38), selten sind allergische Reaktionen (6,48) und neuromuskuläre Blockade aufgrund der curareartigen Wirkung von Gentamycin (18,137).

Gentamycin eignet sich vor allem zur Behandlung von durch Problemkeime hervorgerufenen, schweren Nieren- und HWI, also vor allem in der Klinik. Die Notwendigkeit der parenteralen Applikation und die relativ hohe Rate von Nebenwirkungen schließen eine Anwendung in der freien Praxis weitgehend aus. Bei Niereninsuffizienten muß streng auf die Reduktion der Dosis entsprechend dem Grad der Niereninsuffizienz geachtet werden.

2.6. Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP/SMZ)

Die Kombination des Chemotherapeutikums

Trimethoprim mit dem Sulfonamid Sulfamethoxazol im Verhältnis 1:5 hat in den letzten Jahren ihren festen Platz in der antibakteriellen Therapie verschiedener Infektionen gefunden (54,73,74,118). Durch Hemmung der bakteriellen Folsäuresynthese an 2 verschiedenen Angriffspunkten wirkt die Kombination bakterizid. Ihr Wirkungsspektrum erstreckt sich unter anderem auf alle gram-neg. Stäbchen (94,137). Auch Erreger, die gegen Sulfamethoxazol resistent sind, werden von der Kombination erfaßt. Die Einzelkomponenten potenzieren sich in ihrer Wirkung (76,84,91,93). Über Resistenzentwicklung durch Übertragung von R-Faktoren wurde in neueren Arbeiten berichtet (65,84,91,93). In ihren pharmakokinetischen Eigenschaften sind sich die Komponenten sehr ähnlich. Nach oraler Gabe werden sie fast vollständig resorbiert, die HWZ beträgt etwa 6-12h, die Plasmaeiweißbindung ca. 45 %. TMP/SMZ kann auch parenteral appliziert werden. Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren zu etwa 50 % durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion (89,137). Schon bei mäßiger Niereninsuffizienz muß die Dosis reduziert werden (100,147).

Allergische Reaktionen auf die Sulfonamidkomponente werden beschrieben (89,149). Bei längerer Anwendung kann es zu reversiblen Nebenwirkungen im hämopoetischen System kommen mit Leukozyten- und/oder Thrombozytendepression (94,100,149), über reversible Erhöhung der Kreatininkonz. i.S. wird berichtet (79,147), gastrointestinale Beschwerden sind selten (48,137).

Mit TMP/SMZ werden auch bei 12-stündigem Dosierungsintervall ausreichend hohe Serum-, Gewebs- und Hohlraumspiegel erreicht. Aufgrund des breiten Wirkungsspektrums und der guten Verträglichkeit stellt die

Kombination ein Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung unkomplizierter HWI dar. Da jedoch auch Problemkeime wie Klebsiella und Proteus in einem hohen Prozentsatz empfindlich reagieren, und TMP/SMZ auch parenteral appliziert werden kann, hat es auch in der Klinik ein breites Anwendungsgebiet und wurde auch für die Dauerbehandlung von CPN erfolgreich eingesetzt (89).

2.7. Sulfonamide

Für die Behandlung von HWI eignen sich vor allem die Kurzzeitsulfonamide Sulfaisomidin, Sulfaharnstoff und Sulfafurazol, die nach oraler Gabe rasch resorbiert, über die Nieren in aktiver Form ausgeschieden werden und auch bei saurem Urin-pH gut löslich sind (70,137). Sie wirken bakterioostatisch und haben ein breites Wirkungsspektrum. Allerdings ist in den letzten Jahren ein großer Teil der Keime resistent geworden (116,126). Die in-vitro Testung mit der Plättchenmethode ist für die Sulfonamide unzuverlässig.

An Nebenwirkungen stehen allergische Reaktionen mit einer Häufigkeit von 1-3 % an erster Stelle (77,122). Eine Nierenschädigung durch Auskristallisation schwerlöslicher Sulfonamide und deren Derivate ist bei den neueren Präparaten nicht mehr zu befürchten, auch die gastrointestinale Verträglichkeit ist besser geworden. Bei Neugeborenen besteht die Gefahr des Kernikterus. Blutbildungsstörungen und cholestatische Hepatose sind selten (62,77, 122).

Wegen der ungünstigen Resistenzlage, der nur bakterioostatischen Wirkung und der unzuverlässigen Testmethoden, ist die Anwendung von Sulfonamiden für die Behandlung eines HWI heute umstritten (70,76,83,95,142). BROD (56) und HASCHEK (75) empfehlen die Anwendung von Sulfonamiden für die Intervalltherapie chronischer Pyelonephritiden.

2.8. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin ist ein Chemotherapeutikum mit einem breiten Wirkungsspektrum gegen gram-neg. Keime, nur Pseud. aer. ist meist resistent (130). Resistenzsteigerungen unter der Therapie sind selten (137). Nach oraler Gabe erfolgt eine schnelle Resorption, die HWZ im Blut beträgt nur ca. 20 min (104). In 2-8h werden 30-45 % der Dosis unverändert über die Nieren ausgeschieden, 20 % durch glomeruläre Filtration, 80 % durch tubuläre Sekretion. Bei saurem Harn wird ein erheblicher Teil durch "non-ionic diffusion" rückresorbiert (104,129). Dadurch können nach SCHIRMEISTER (129) im Nierenmark zumindest bakteriostatisch wirkende Konzentrationen erreicht werden, obwohl es im Blut nicht zu ausreichenden Konzentrationen kommt.

Allergien gegen Nitrofurantoin sind relativ häufig. Ein besonderes Erscheinungsbild ist die sog. "pulmonale Reaktion". Sie tritt einerseits als akute Form nach 1-3wöchiger Therapie auf mit Dyspnoe, Fieber, positivem Auskultationsbefund (meist feuchte RGs), Leukozytose, Eosinophilie und radiologischen Veränderungen, andererseits als chronische Form nach mehr als 6monatiger Therapie. Histologisch zeigt sich das Bild einer diffusen interstitiellen Pneumonie (97,99,106,107,122,124). Nach Absetzen von Nitrofurantoin und Corticoid-Therapie sind die Erscheinungen meist reversibel. Zentralnervös ausgelöstes Erbrechen, Übelkeit und periphere Polyneuropathien kommen hauptsächlich bei Überdosierung vor. Bei Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Mangel kommt es zu immunhämolytischer Anämie (48,137).

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin i.S. > 2,0 mg %) ist Nitrofurantoin kontraindiziert, da keine ausreichenden Harnkonzentrationen erreicht werden,

und es gehäuft zu toxischen Nebenerscheinungen kommt (53,97).

Nitrofurantoin hat sich hauptsächlich als "Hohlraumdesinfiziens" bewährt und findet bei lokalisierten Cystitiden und in der Intervallbehandlung der chronischen Pyelonephritis Anwendung (115,144).

2.9. Nalidixinsäure

Nalidixinsäure ist ein bakterio­statisch wirkendes Chemotherapeutikum, das eine hohe Wirksamkeit gegen E.coli, Proteus und Klebsiella aufweist (95,123). Unter der Therapie entwickelt sich oft eine sekundäre Resistenz (122, 137). Es wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, die biol. HWZ beträgt ca. 90 min., die Eiweißbindung ist hoch. Nalidixinsäure wird nur zu 3-7 % unverändert über die Nieren ausgeschieden, der Rest nur als wenig oder unwirksame Metabolite (116,137). Ausreichende Gewebskonzentrationen werden nur selten erreicht. Gastrointestinale Beschwerden sind häufig, ebenso allergische Hautreaktionen und photo­toxische Erscheinungen (48), seltener werden cerebrale Störungen und Blutbildveränderungen beschrieben (116).

Bei eingeschränkter Nierenfunktion werden keine ausreichenden Harnspiegel erreicht (53,147).

Nalidixinsäure eignet sich wie Nitrofurantoin hauptsächlich zur Hohlraumdesinfektion in der Nachbehandlung von chronischen Harnwegsinfekten. Es kommt jedoch häufiger vor, daß man wegen der Nebenerscheinungen oder der Entwicklung von resistenten Keimen zum Abbruch der Therapie gezwungen ist.

3. Pharmakologie und eigene Erfahrungen mit Sisomicin bei der Behandlung von Nieren- und Harnwegsinfektionen

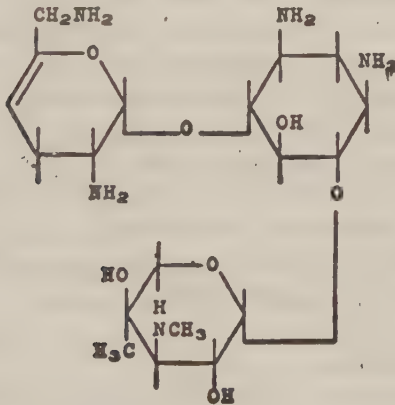
3.1. Pharmakologie (Aus zur Verfügung gestellten Daten)(11)

Sisomicin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum, das aus *Micromonospora inyoensis* gewonnen wird. Es besteht aus einer einzigen Komponente, die sehr dem Gentamycin C-11A, einer Komponente des Gentamycin-Komplexes, ähnelt.

Sisomicin ist gut wasserlöslich und bleibt beim Kochen für mindestens 30 min. stabil.

3.1.1. Galenik

Strukturformel



Summenformel: $C_{19}H_{37}N_5O_7 \cdot 2 \frac{1}{2} H_2SO_4$

Für die klinische Prüfung wurden Ampullen zu 2 ml verwendet, die 25 mg Sisomicin-Base in Form des Sulfats pro ml, d.h. 50 mg/Ampulle enthielten.

3.1.2. In-vitro-Untersuchungen

Sisomicin ist wirksam gegen gram-neg. und gram-positive Erreger. Eine hohe Aktivität zeigte es in vitro vor allem gegen *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* sp., *E.coli*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Proteus* sp., *Salmonella* sp. und *Pseud. aer.*. Geringere Aktivität entwickelt es gegenüber Enterokokken, Streptokokken und *Providentia*. Sisomicin wirkt bakterizid.

Die antibakterielle Wirkung des Sisomicin ist abhängig vom pH-Wert des Nährbodens, die höchste Aktivität findet sich bei alkalischem pH.

Untersuchungen zur Eiweißbindung ergaben, je nach angewandter Methodik, Werte zwischen 0 und 25 %. Durch Serumzusatz wird die Wirksamkeit gegen die meisten gram-neg. Stämme gesteigert. In vitro liegen die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) von Sisomicin gegenüber vielen Erregern um 1-2 Hemmstufen niedriger als die von Gentamycin und Tobramycin. Eine Ausnahme stellen *Pseud. aer.*-Stämme dar, bei denen in der Regel niedrigere MHK-Werte für Tobramycin gefunden werden.

Zwischen Sisomicin, Gentamycin und Tobramycin besteht keine komplette Kreuzresistenz, d.h. ein Teil der Gentamycin-resistenten Stämme ist gegenüber Sisomicin und Tobramycin empfindlich.

3.1.3. In-vivo-Aktivität

In Infektionsversuchen an Mäusen zur Bestimmung der ED₅₀ und ED₉₅ erwies sich Sisomicin im Vergleich zu Gentamycin und Tobramycin bei allen getesteten Erreger-Species überlegen, in der Regel um das zwei- bis dreifache, in einigen Fällen sogar um das vierfache.

3.1.4. Serumkonzentration und biologische Halbwertszeit

Die höchste Serumkonzentration nach intramuskulärer oder subkutaner Injektion war bei Ratten, Mäusen, Kaninchen und Hunden nach 1/2-1h erreicht. Die Konzentration in mcg/ml entsprach der injizierten Dosis in mg/kg.

Die biologische Halbwertszeit beträgt durchschnittlich 1,4h. In den ersten 6h p. Inj. wurde Sisomicin schneller ausgeschieden als Gentamycin.

3.1.5. Toxikologie

Die akute, subakute und subchronische Toxizität von Sisomicin wurde vornehmlich an Ratten und Hunden getestet (18).

3.1.5.1. Akute Toxizität

Die LD₅₀ betrug bei intramuskulärer Applikation für Mäuse ca. 125 mg/kg, für Ratten ca. 275 mg/kg, für Hunde ca. 200 mg/kg. Die LD₅₀ von Sisomicin war durchschnittlich um 25-50 % niedriger als die von Gentamycin.

3.1.5.2. Kreislauf

Nach subkutaner Injektion ließen sich beim Hund keine Änderungen des Blutdrucks, der Pulsfrequenz und des EKGs feststellen. Bei schneller intravenöser Injektion von 5-20 mg/kg kam es vorübergehend zu leichtem Puls- und Blutdruckabfall.

3.1.5.3. Neuromuskuläre Blockade

Sisomicin hat bei der Katze eine leichte neuromuskulär blockierende Wirkung. Sie ist etwa gleich stark wie die von Neomycin, stärker als die von Gentamycin, aber weitaus schwächer als die von d-Tubocurarin.

3.1.5.4. Muskulatur

Bei intramuskulärer Injektion fanden sich,
- bei höherer Dosierung in stärkerem Ausmaß - eng um den Einstichkanal entzündlich-degenerative Veränderungen.

3.1.5.5. Niere

a) Ratten: Bei Ratten ließen sich bei einer Dosis von $> 45 \text{ mg/kg}$ im Sediment vermehrt Zellen und granulierten Zylinder nachweisen. Die Nieren zeigten dabei schwere tubuläre Nekrosen. In niedriger Dosierung waren diese nur vereinzelt nachzuweisen. In einer Vergleichsuntersuchung wurden Ratten 13 Wochen lang mit einer Dosis von 8 mg/kg Sisomicin bzw. Gentamycin behandelt. Unter dieser Therapie traten in beiden Behandlungsgruppen bei einigen Tieren granulierten Zylinder auf. Bei histologischer Kontrolle 3 Monate nach Abschluß der Therapie konnten keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden.

b) Hunde: Im subakuten Versuch über 2 Wochen fanden sich keine Nierenveränderungen nach Gabe von 2 bzw. 4 mg/kg . Beginnende degenerative Tubulusveränderungen konnten histopathologisch nach Dosen von 8 und 16 mg/kg festgestellt werden. Nach 32 mg/kg waren diese Veränderungen deutlich ausgeprägt. In dieser höchsten Dosisgruppe starben 2 Hunde an Nierenversagen.

Im Rahmen eines subchronischen Versuches über 13 Wochen wurden nach Ablauf von 14 Tagen in allen Dosisgruppen ($2, 4, 8$ und 16 mg/kg) vereinzelt granulierten und hyaline Zylinder gefunden, deren Häufigkeit im Laufe der weiteren Behandlung nicht zunahm. Bei einigen Tieren wurde eine geringe Albuminurie festgestellt. Nach 13-wöchiger Behandlung wurden histopathologisch nekrotisierende und degenerative Veränderungen an den Nieren gefunden, die nach der höchsten Dosis deutlich, nach 8 mg/kg mäßig und in den unteren Dosisgruppen schwach ausgeprägt waren.

In einer Vergleichsuntersuchung zur Nephrotoxizität am Hund wurden keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen Sisomicin und Gentamycin gefunden, während die nierenschädigenden Wirkungen in den Rattenversuchen nach Sisomicingabe etwas ausgeprägter zu sein schienen.

3.1.5.6. Leber

Bei einigen Hunden, die mit 32 mg/kg/d behandelt wurden, waren die Transaminasenwerte i.S. leicht erhöht. Bei Ratten, die mit Dosen von über 45 mg/kg behandelt worden waren, waren die Periportalfelder der Leber bei der histologischen Kontrolle verbreitert.

3.1.5.7. Ohr und Labyrinth

Hunde, die für 2 Wochen mit einer Dosis von 32 mg/kg behandelt wurden, entwickelten durchschnittlich am 11. Tag eine Ataxie. Im Vergleich zu Gentamycin wurde an Katzen eine etwas erhöhte Vestibularistoxizität, am Meerschweinchen jedoch eine etwas geringere Ototoxizität von Sisomicin gefunden.

Sisomicin war in diesen Experimenten deutlich weniger ototoxisch als Kanamycin (18).

3.1.6. Klinische Pharmakologie bei gesunden Probanden

Die erste Sisomicin-Anwendung erfolgte an 6 männl. Probanden, die eine einmalige Dosis von 0,5 mg/kg - KG intramuskulär erhielten. 2 Tage später wurden den Probanden die gleiche Dosis Gentamycin verabreicht. Der höchste Sisomicin-Serumspiegel wurde 1/2 h p. inj. erreicht und betrug im Mittel 2,19 mcg/ml. 16-48 % der Dosis wurden innerhalb von 8h im Urin ausgeschieden. Die Sisomicin-Spiegel waren zu allen Zeitpunkten höher als die entsprechenden Gentamycin-Konzentrationen. Bei einem Probanden wurden nach der Injektion die alk. Phosphatase und die Transaminasen erhöht gefunden bei normalem Bilirubin.

In einer weiteren Studie erhielten 8 Probanden in einwöchigem Abstand je 0,5, 1,0 und 2,0 mg/kg Sisomicin intragluteal. Die Serumspitzenspiegel waren etwa 4-5 mal so hoch (in mcg/ml) wie die (in mg/kg) verabreichte Sisomicin-Dosis. Innerhalb von 24 Stunden wurden 74 % der gegebenen Dosis im Urin ausgeschieden. Bei allen Probanden wurden noch 8 Tage nach der letzten Injektion niedrige Sisomicin-Spiegel im Urin gefunden. Bei der 2 mg/kg Dosis hatten 3 Probanden ein leichtes Schmerzgefühl um die Injektionsstelle. Ein Proband klagte nach der ersten Dosis über Schwindelgefühl und nach der 2. Injektion über Knistern in den Ohren. Derselbe Proband hatte keinerlei Beschwerden nach der 3. Dosis. Ein anderer Proband klagte nach der 2. Inj. vorübergehend über Druckgefühl in beiden Ohren, nach der 3. Dosis vorübergehend über Schmerzen in beiden Ohren. Ein anderer hatte nach der 1 mg/kg Inj. ein leichtes Schwindelgefühl. Bei 2 Probanden, die subjektiv keine Beschwerden hatten, wurde für kurze Zeit nach der 2 mg/kg Dosis ein leichter Nystagmus beobachtet. 14 weitere Probanden erhielten in einem randomisierten cross-over-Versuch im Abstand von 13 Tagen 1 mg/kg Sisomicin bzw. Gentamycin. Die Sisomicin-Spiegel waren im Vergleich zu Gentamycin etwas höher, die Unterschiede waren aber nur geringfügig.

Die intramuskulären Sisomicin-Injektionen wurden in allen pharmakokinetischen Studien gut vertragen.

3.2. Methodik

3.2.1. Krankengut

Unsere 20 Patienten (6 männl., 14 weibl.), die mit Sisomicin behandelt wurden, litten an bakteriellen Infektionen der Niere und/oder der ableitenden Harnwege. Folgende Kriterien waren Voraussetzung für die Therapie:

1. Erreger: gram-negative, Sisomicin-empfindliche Keime (Testung durch die Blättchendiffusionsmethode auf Mueller-Hinton-Agar, Hemmhof > 14 mm)
2. Keimzahl im Urin $\geq 10^5$ /ml (nicht mehr als 2 Keimspecies)
3. Keine Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin i.S. $\leq 1,3$ mg % ♀, $1,5$ mg % ♂, Hst-N i.S. < 24 mg %, endogene Kreatinin-Clearance > 80 ml/min)
4. Stationäre Behandlung für die Dauer der Sisomicin-Therapie
5. Die Möglichkeit der Nachuntersuchung 2 Wochen nach Therapie-Ende
6. Keine Gravidität
7. Altersentsprechendes Hörvermögen
8. Ungestörte Vestibularisfunktion
9. Keine Allergie gegen Aminoglycosid-Antibiotika
10. Keine Behandlung mit Antibiotika oder Chemotherapeutika 24h vor Prüfbeginn und während der Sisomicin-Therapie
11. Einwilligung des informierten Patienten

3.2.2. Bakteriologie

Die bakteriologische Testung erfolgte durch die Blättchendiffusionsmethode auf Oxoid-Agar für folgende Antibiotika: Ampicillin, Carbenicillin, Cephalotin, Chloramphenicol, Nitrofurantoin, Doxycyclin, TMP/SMZ. Als empfindlich wurden Keime mit einer Hemmhofgröße von ≥ 18 mm,

als mäßig empfindlich mit einem HH von 14-17 mm und als resistent mit einem HH unter 13 mm eingestuft.

Für Gentamycin und Sisomicin erfolgte die Testung auf Mueller-Hinton-Agar. Es wurden Testblättchen mit einem Gehalt von 10 mcg verwendet. Als empfindlich wurden Keime mit einem HH von ≥ 14 mm angesehen, es wurde jedoch auch zwischen "empfindlich" und "mäßig empfindlich" nach den oben genannten Kriterien unterschieden.

Bei Patienten, die die oben genannten Kriterien erfüllten und klinisch von seiten des Harnwegsinfektes keinerlei Beschwerden boten, wurde die Keimzählung wiederholt. Bei gleichbleibendem Ergebnis - bzw. bei Patienten, die Beschwerden boten, sofort nach Testergebnis - wurde dann ein Reihenverdünnungstest durchgeführt:

Von einer Keimkolonie wurde eine Kultur in Mueller-Hinton-Boullion angesetzt und diese bei 37°C über Nacht bebrütet. Diese Übernachtskultur wurde dann so lange in Mueller-Hinton-Boullion verdünnt, bis sie ein leicht opaleszierendes Aussehen erhielt. Erfahrungsgemäß sind in dieser Suspension etwa 10^7 Keime/ml enthalten. Die Suspension wurde weiter auf eine Keimzahl von 10^5 /ml verdünnt.

Als Ausgangsmaterial für die MHK-Bestimmung (mittlere Hemm-Konzentration) dienten 100 mg Sisomicin (berechnet als Base, in Form des Sulfats), die in Mueller-Hinton-Boullion aufgelöst und im Reihenverdünnungstest auf 64 mcg/ml bis $0,0625$ mcg/ml verdünnt wurden (Verdünnungsstufen: 32-16-8-4-2-1-0,5-0,25-0,125-0,06 mcg/ml). Je 1 ml Keimsuspension und 1 ml Sisomicin-Lösung in verschiedenen Verdünnungsstufen wurden vermischt und 18-24h bei 37°C inkubiert. Als MHK wurde das Röhrchen gewertet, das kein sichtbares Keimwachstum mehr zeigte. Als Sisomicinempfindlich wurden Keime angesehen, die einen MHK-Wert von ≤ 4 mcg/ml aufwiesen.

3.2.3. Dosierung und Applikation

Die Pat. erhielten täglich zweimal 1,0 mg Sisomicin/kg Körpergewicht intramuskulär im Abstand von 12h (Tagesdosis von 2 mg/kg KG). Verwendet wurden Ampullen zu 2 ml, die 25 mg/ml entsprechend 50 mg Sisomicin/Ampulle enthielten. Dies entspricht einer 2,5 %igen Lösung.

3.2.4. Untersuchungen und Befragungen zur Erfassung von unerwünschten Wirkungen

Folgende klinische Untersuchungen und Befragungen wurden vor, täglich während und 2 Wochen nach Behandlungsende durchgeführt:

a) klinische Untersuchung und Befragung zur Erfassung von:

- Dysurie
- Pollakisurie und/oder Nykturie
- Druckschmerzhaftigkeit des Nierenlagers sowie von Lokal- und Allgemeinreaktionen und subjektiven Beschwerden wie:
 - Kopfschmerzen
 - Schwindel
 - Ohrgeräuschen
 - Völlegefühl oder Druck in den Ohren

b) klinische Vestibularisprüfung (Nystagmus, Romberg) und klinisch orientierende Hörprüfungen (Flüsterversuch, Weber- und Rinne-Test)

c) Körpertemperatur

Folgende Untersuchungen wurden vor Therapiebeginn, am 4. oder 5. und am letzten Behandlungstag durchgeführt:

- Hämatologische Untersuchungen: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Differentialblutbild
- Blutchemische Untersuchungen: Kreatinin, Harnstoff-N, SGOT, SGPT, Gesamtbilirubin, Alkalische Phosphatase, Natrium, Kalium, Blutzucker
- BKS nach Westergren, 1 und 2h

- Urinuntersuchungen: pH, spezifisches Gewicht, Eiweiß, Zucker, Sediment (Sedimentuntersuchung am Phasenkontrastmikroskop)
- endogene Kreatinin-Clearance (wenn möglich)
- Audiometrie (sie konnte aus technischen Gründen nur an 10 Patienten durchgeführt werden)
- Bakteriologische Untersuchungen: Keimzählung (bei Patienten, die keine subjektiven Beschwerden hatten, wurde die Keimzählung vor Beginn der Behandlung zweifach durchgeführt), Urinkultur, Blättchentest zur Bestimmung der Hemmhofgröße (HH), Reihenverdünnungstest zur Bestimmung der MHK.

2 Wochen nach Therapie-Ende wurden folgende Kontrolluntersuchungen durchgeführt:

- a) Klinische Untersuchung des Hörvermögens (bei 10 Patienten Audiometrie) und der Vestibularisfunktion.
- b) Urinuntersuchungen:
 - Sediment
 - Eiweiß
- c) Bakteriologische Untersuchungen:
 - Urinkultur
 - Resistenztestung
 - Keimzahlbestimmung
- d) Weitere klinische Untersuchungen und Laboruntersuchungen nach Erfordernis.

3.2.5. Kriterien für die Beurteilung des Behandlungsergebnisses

Folgende Kriterien wurden für die Beurteilung der Wirksamkeit der Sisomicin-Therapie verwendet:
Heilung: negative Kultur (Keimzahl $< 10^5$ /ml) am letzten Behandlungstag und bei der Kontrolluntersuchung

Rezidiv: Elimination der pathogenen Keime am 4. und letzten Behandlungstag, aber positive Urinkultur ($KZ > 10^5/\text{ml}$) mit dem gleichen Keim bei der Kontrolle

Heilung mit Reinfektion: Wie Rezidiv, jedoch neuer Erregertyp bei der Kontrolle

Versager: Persistenz der pathogenen Erreger mit einer Keimzahl von $\geq 10^5$ nach 4-5 Tagen oder 7-10 tägiger Sisomicin-Therapie

Superinfektion: Auftreten eines neuen Infektionserregers mit einer Keimzahl $\geq 10^5/\text{ml}$ am 4. bzw. 5. oder am letzten Behandlungstag.

3.2.6. Pharmakokinetik

Für pharmakokinetische Untersuchungen wurden 5 ml Venenblut gewonnen, und zwar unmittelbar vor Beginn der Behandlung, sowie täglich, bzw. am 1., 4., und letzten Tag, jeweils 1h nach der Morgeninjektion. Das Blut wurde sofort zentrifugiert, und das Serum in sterilen Röhrchen tiefgefroren. Innerhalb von 3 Monaten wurde im Bayer-Forschungszentrum Wuppertal-Elberfeld die Serumkonzentration von Sisomicin bestimmt.

Die Befunde wurden mit Hilfe eines Erhebungsbogens protokolliert.

3.3. Kasuistik

Im Folgenden soll ein Überblick über das jeweilige Krankheitsbild der 20 Patienten gegeben werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nicht alle normalen oder für die Fragestellung unwichtigen Befunde wiedergegeben. Da die im Rahmen der Sisomicin-Therapie durchgeführten Vestibularis- und Akustikus-Prüfungen in keinem Fall eine Verschlechterung zeigten, werden sie in den Fallbesprechungen nicht gesondert erwähnt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 58,9 Jahre.

Pat. Nr.1, Z.M., 65 J., w., 165 cm, 48 kg

Diagnose: Arterielle Verschlusskrankheit der linken unteren Extremität, Z.n. Amputation der rechten unteren Extremität, Vaginalsoor, chronische Pyelonephritis (erfolglos behandelt mit Penicillin, Cephalotin, Gentamycin(120 mg/d), Bactrim^R, Nitrofurant).

Beschwerden: Von seiten der PN keine

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während der Behandlung	am Ende	Kontrolle
----------------	-----------	---------------------------	---------	-----------

Blut

Leuko s.	5800	5700	5700	
Kreatinin	0,8	1,1	0,9	

Urin

Albumin	+	+	+	+
gran. Zyl.	-	+	-	-
Leukos	+++	+++	+++	+++

Bakteriologie

E. coli	10 ⁶	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁷
HH(mm)	18(14-13)	14	15	0
MHK(mcg/ml)	8	16	16	32

Sisomicin i.S. 1h p.inj.(mcg/ml)	3,4	4,5	5,2 (im Durchschn. 4,1)
-------------------------------------	-----	-----	----------------------------

Dosierung: 96 mg/d für 7 Tage, insges. 672 mg

Medikamente: Methyldigoxin, K, Ca, Nystatin-Ovula, Diazepam

Aufgrund des ersten bakteriologischen Ergebnisses (Hemmhof von 18 mm im Agar-Diffusionstest) wurde die Sisomicin-Behandlung eingeleitet. Die später durchgeführte MHK-Bestimmung zeigte jedoch Resistenz des Erregers an. Keine Änderung des klinischen Befundes unter der Therapie.

Beurteilung: Versager wegen primärer Resistenz des Erregers.

Pat. Nr. 2, M.S., 72 J., w., 168 cm, 59 kg

Diagnose: Herzinsuffizienz, akute Pyelonephritis

Beschwerden: Nykturie, Pollakisurie, Dysurie

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während der Behandlung	am Ende	Kontrolle
----------------	-----------	---------------------------	---------	-----------

Blut

Leukos	4490	4140	4530	
Granuloz.	72,2	68	67	
stabk.G.	-	1	2	
Lymphoz.	18,5	24	22	
Kreatinin i.S.	0,9	1,1	1,0	

Urin

Albumin	+	+	+	+
gran.Zyl.	-	+	+	+
Nierenepi.	-	+	+	+
Leukos	+++	+++	1-3	3-5

Bakteriologie

E. coli	10 ⁶	10 ³	-	-
HH(mm)	27	30	-	-
MHK(mcg/ml)	0,125	0,125	-	-
Sisomicin i.S.	4,1	3,8	4,8(Durchschn.	
1h p.inj.(mcg/ml)			4,43)	

Dosierung: 118 mg/d für 7 Tage, insges. 826 mg

Medikamente: Digoxin, Practolol, Spironolacton(300 mg)

Der Zustand der Patientin besserte sich zusehends. Ihr Urin war ab dem 4. Behandlungstag keimfrei, die Pollakisurie und Dysurie ließen vom 2. Tag an nach und waren am 6. Behandlungstag nicht mehr vorhanden.

Pat. Nr. 3, R.R., 60 J., m., 165 cm, 68 kg

Diagnose: Zustand nach Herzinfarkt, akute Pyelonephritis

Beschwerden: Fieber(39°C), Klopfeschmerzhaftigkeit des Nierenlagers

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während	am Ende	Kontrolle
		der Behandlung		

Blut

Leukos.	8210	8100	4400	
Kreatinin	1,2	1,0	0,9	

Urin

Albumin	-	+	-	-
gran. Zyl.	-	+	-	-
Leukos	3-4	1-2	1-2	0-2

Bakteriologie

E. coli	107	-	-	-
HH(mm)	27	-	-	-
MHK(mcg/ml)	1,0	-	-	-

<u>Sisomicin i.S.</u>	3,2	4,0	4,2(Durchschn.	
1h p.inj.(mcg/ml)			3,76)	

Dosierung: 136 mg/d für 7 Tage, insges. 952 mg

Medikamente: Keine

Die erhöhte Körpertemperatur von 39°C vor Behandlung fiel innerhalb von 2 Tagen auf normale Werte ab. Die anfangs bestehende Klopfempfindlichkeit des Nierenlagers war nach dem gleichen Zeitraum nicht mehr vorhanden.

Pat. Nr. 4, T.M., 74 J., w., 165 cm, 64 kg

Diagnose: Arteriitis temporalis (Morbus Horton), Diabetes mellitus, Hypertonie, akute Pyelonephritis

Beschwerden: Von seiten der PN keine

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während der Behandlung	am Ende	Kontrolle
----------------	-----------	---------------------------	---------	-----------

Blut

Leukos	12800	10400	13300	
Kreatinin i.S.	0,7	0,9	1,0	

Urin

Albumin	+	+	+	+
Nierenepi.	-	+	+	-
Leukos	+++	5-10	4-8	+++

Bakteriologie

E. coli	10 ⁷	10 ³	10 ³	10 ⁷
HH(mm)	24	-	-	24
MHK(mcg/ml)	0,125	-	-	0,125
Sisomicin i.S.	3,3	3,8	4,0(Durchschn.	
1h p.inj.(mcg/ml)			3,68)	

Dosierung: 128 mg/d für 8 Tage, insges. 1024 mg

Medikamente: Glibenclamid, Digoxin, Clonidin, Prednison

Am 3. und 6. Behandlungstag war die Patientin oligurisch. (Exsikkose). Die Diurese kam ohne Medikation wieder in Gang. Bei der Kontrolluntersuchung hatte sich ein Rezidiv entwickelt.

Pat. Nr. 5, S.O., 51 J., m., 173 cm, 62 kg

Diagnose: Hemiplegie li. nach apoplektischem Insult, Amputation des re. Beines nach einer Kriegsverletzung, Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Pyelonephritis (vorher erfolglos mit Methenamin-Mandelat und Chloramphenicol behandelt).

Beschwerden: Von seiten der PN keine

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während der Behandlung	am Ende	Kontrolle
<u>Blut</u>				
Leukos	9860	4820	4100	
a.P.	65	94	100	nach 25 Tagen 43
Kreatinin i.S.	1,0	0,9	1,0	
<u>Urin</u>				
Albumin	+	+	+	+
hyal. Zyl.	-	+	+	-
gran. Zyl.	-	+	-	-
Leukos	20-30	5-8	5-8	15-20
<u>Bakteriologie</u>				
Prot.mirabilis	10 ⁶	-	-	10 ⁶
HH(mm)	24	-	-	24
MHK(mcg/ml)	1,0	-	-	0,125
<u>Sisomicin i.S.</u>	2,2	2,9	2,9(Durchschn.	
1h p.inj.(mcg/ml)				2,64)

Dosierung: 124 mg/d für 7,5 Tage, insges. 920 mg

Medikamente: Acetyldigoxin, Insulin-Depot, Clonidin

Die Zeichen der PN hatten sich innerhalb von 4 Tagen gebessert. Jedoch entwickelte sich innerhalb einer Woche ein Rezidiv.

Pat. Nr. 6, H.O., 60 J., w., 165 cm, 70 kg

Diagnose: Perniziöse Anämie, akute Pyelonephritis

Beschwerden: Von seiten der PN keine

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während der Behandlung	am Ende	Kontrolle
----------------	-----------	---------------------------	---------	-----------

Blut

Leukos	2810	2800	2830	
Kreatinin i.S.	0,9	1,0	0,9	

Urin

gran. Zyl.	-	+	-	-
------------	---	---	---	---

Bakteriologie

E. coli	10 ⁷	10 ³	-	-
HH(mm)	27	-	-	-
MHK(mcg/ml)	0,25	-	-	-

<u>Sisomicin i.S.</u>	2,9	4,3	3,2 (Durchschn.	
1h p.inj.(mcg/ml)			3,8)	

Dosierung: 140 mg/d für 7 Tage, insges. 980 mg

Medikamente: Keine

Zwei Mal fühlte die Patientin etwas Schwindel ca. 6h nach der Injektion. Vestibuläre Beeinträchtigung konnte durch Untersuchung des Nystagmus und des Romberg'schen Zeichens nicht nachgewiesen werden. Die Beschwerden standen nicht in Zusammenhang mit hohen Serumspiegeln von Sisomicin.

Pat. Nr. 7, R.C., w., 64 J., 160 cm, 54 kg

Diagnose: Mammacarcinom mit Lungenmetastasen, akute
Pyelonephritis

Beschwerden: Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während	am Ende	Kontrolle
		der Behandlung		

Blut

Leukos	4290	4120	3470	
alk.Phosph.	58	70	78	
Kreatinin i.S.	0,9	1,2	1,0	

Urin

Albumin	-	+	+	-
hyal. Zyl.	-	-	-	+
gran. Zyl.	-	+	-	-
Leukos	10-20	2-4	-	10-20

Bakteriologie

E. coli	10 ⁷	-	-	10 ⁵
HH(mm)	27	-	-	23
MHK(mcg/ml)	0,125	-	-	0,25
Proteus(ind.+)	10 ⁷	-	-	-
HH(mm)	27	-	-	-
MHK(mcg/ml)	1,0	-	-	-

<u>Sisomicin i.S.</u>	3,1	4,1	4,0(Durchschnitt	
1h p.inj.(mcg/ml)			3,7)	

Dosierung: 108 mg/d für 7,5 Tage, insges. 810 mg

Medikamente: Testolacton, Digoxin, Diazepam, Opipramol

Die Klopfempfindlichkeit des Nierenlagers verschwand bis zum Ende der Behandlung. Die Infektion mit Proteus wurde erfolgreich behandelt. Rezidiv mit E. coli nach 2 Wochen.

Pat. Nr. 8, K.L., 78 J., w., 161 cm, 50 kg

Diagnose: Lymphadenose, akute Pyelonephritis

Beschwerden: Von seiten der PN keine

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während der Behandlung	am Ende	Kontrolle
<u>Blut</u>				
Leukos	368000	204000	120000	
Granuloz.	0	-	2	
stabk. G.	2	-	2	
Lymphoz.	97	-	90	
GOT	6,9	5,5	12,5	
GPT	5,5	4,2	8,4	
Kreatinin i.S.	0,9	1,2	1,1	
<u>Urin</u>				
Albumin	+	+	+	+
gran. Zyl.	-	+	+	-
Nierenepi.	+	+	-	-
Leukos	10-15	1-3	0-1	0-1
<u>Bakteriologie</u>				
E. coli	10 ⁷	-	-	-
HH(mm)	24	-	-	-
MHK(mcg/ml)	0,125	-	-	-
<u>Sisomicin i.S.</u>	3,0(1h)	2,8(2h)	2,5(2h)	(Durchschn. 2,9)
1h p.inj.(mcg/ml)				

Dosierung: 100 mg/d für 7 Tage, insges. 700 mg

Medikamente: Digoxin

Die Zeichen des HWI waren am 4. Behandlungstag abgeklungen. Die Patientin wurde während der Sisomicin-Therapie 3x am Blutzellseparator behandelt. Trotz dieser Therapie bewegten sich die Serumspiegel im normalen Rahmen.

Pat. Nr. 9, O.M., 75 J., w., 174 cm, 46 kg

Diagnose: palliative Gastrojejunostomie bei Antrumcarcinom, akute Pyelonephritis, mit Bactrim^R erfolglos behandelt.

Beschwerden: Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers, Fieber (38°C)

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während der Behandlung	am Ende	Kontrolle
<u>Blut</u>				
Leukos	8300	6810	6240	
Kreatinin i.S.	0,8	0,6	1,1	
<u>Urin</u>				
Albumin	+	+	+	+
gran. Zyl.	+	+	+	+
Nierenepi.	+	+	+	+
Leukos	+++	2-4	2-3	2-4
<u>Bakteriologie</u>				
E. coli	10 ⁵	10 ⁴	-	-
HH(mm)	24	-	-	-
MHK(mcg/ml)	0,25	-	-	-
Proteus(ind.+)	10 ⁵	-	-	-
HH(mm)	26	-	-	-
MHK(mcg/ml)	0,25	-	-	-
<u>Sisomicin i.S.</u>	4,2	4,0	4,0	(Durchschnitt 4,0)
1h p.inj.(mcg/ml)				

Dosierung: 92 mg/d für 8 Tage, insges. 736 mg

Medikamente: Bromhexin

Fieber und Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers waren ab dem 3. Behandlungstag nicht mehr nachzuweisen.

Pat. Nr. 10, K.S., 17 J., w., 167 cm, 54 kg

Diagnose: Akute Pyelonephritis, vorher erfolglos mit Sulfonamid (Euvernil^R) behandelt (Penicillinallergie).

Beschwerden: Pollakisurie, Dysurie, Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während der Behandlung	am Ende	Kontrolle
----------------	-----------	---------------------------	---------	-----------

Blut

Leukos	9010	5380	8740	
Kreatinin i.S.	1,0	0,8	1,2	
BKS	27/47	7/16	8/20	

Urin

Albumin	-	+	-	-
hyal. Zyl.	-	+	-	-
gran. Zyl.	-	+	+	-

Bakteriologie

E. coli	10 ⁶	-	-	-
HH(mm)	25	-	-	-
MHK(mcg/ml)	0,25	-	-	-

<u>Sisomicin i.S.</u>	3,9	4,2	3,8 (Durchschnitt	
1h p.inj.(mcg/ml)			3,75)	

Dosierung: 108 mg/d für 7 Tage, insges. 756 mg

Medikamente: Butylscopolamin, Bromhexin

Die Patientin war vor der Einweisung 10 Tage lang mit Euvernil^R behandelt worden. Dabei hatte sich die Pollakisurie etwas gebessert, nicht so die Klopfempfindlichkeit des Nierenlagers und die bakteriologischen Befunde. Diese besserten sich unter der Sisomicin-Therapie und die Patientin konnte geheilt entlassen werden.

Pat. Nr. 11, D.A., 37 J., w., 165 cm, 81 kg

Diagnose: Cushing-Syndrom, chronische Pyelonephritis,
vorher erfolglos mit Ampicillin behandelt.

Beschwerden: Pollakisurie, Dysurie

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während der Behandlung	am Ende	Kontrolle
----------------	-----------	---------------------------	---------	-----------

Blut

Leukos	11960	8350	7650	
Kreatinin i.S.	0,9	1,2	0,9	

Urin

Albumin	+	-	-	-
hyal. Zyl.	-	+	+	-
Nierenepi.	-	+	+	+
Leukos	7-8	3-5	2-3	0-1

Bakteriologie

Proteus(ind.+)	10 ⁷	10 ³	-	-
HH(mm)	26	-	-	-
MHK(mcg/ml)	0,5	-	-	-

<u>Sisomicin i.S.</u>	4,0	4,0 (Durchschnitt
1h p.inj.(mcg/ml)		4,0)

Dosierung: 162 mg/d für 7 Tage, insges. 1134 mg

Medikamente: Digoxin, K⁺

Subjektive Beschwerden und objektive Befunde besserten sich innerhalb von 3 Tagen.

Pat. Nr. 12, S.G., 70 J., m., 165 cm, 67 kg

Diagnose: Lymphatische Leukämie, akute Pyelonephritis

Beschwerden: Von seiten der PN keine

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während der Behandlung	am Ende	Kontrolle
----------------	-----------	---------------------------	---------	-----------

Blut

Leukos	128000	181000	183000	
Granuloz.	2	3	4	
stabk. G.	2	0	1	
Lymphoz.	95	91	93	
Kreatinin i.S.	1,1	1,6	1,3	

Urin

Albumin	+	+	+	+
gran. Zyl.	-	+	+	-
Leukos	+++	2-5	0-2	3-4
Erys	+++	1-2	3-4	1-4

Bakteriologie

E. coli	10 ⁷	-	-	-
HH(mm)	25	-	-	-
MHK(mcg/ml)	0,125	-	-	-

<u>Sisomicin i.S.</u>	4,1	4,9	4,1 (Durchschn.
1h p.inj.(mcg/ml)			4,3)

Dosierung: 134 mg/d für 7 Tage, insges. 938 mg

Medikamente: Digoxin, Allopurinol, Prednison

Am 4. Behandlungstag war der Urin keimfrei und die Entzündungszeichen abgeklungen.

Pat. Nr. 13, L.M., 87 J., w., 165 cm, 43 kg

Diagnose: Apoplektischer Insult, Pneumonie (ausgeheilt),
chronisch rezidivierende Pyelonephritis (er-
folglos behandelt mit Ampicillin, Gentamycin
(160 mg für 10 Tage), Cephalotin).

Beschwerden: Pollakisurie, Fieber (38,7°C), Hämaturie

Befunde vor(1.Tg) während am Ende Kontrolle
der Behandlung

Blut

	vor(1.Tg)	während	am Ende	Kontrolle
Leukos	20400	13600	13200	
Kreatinin i.S.	1,1	1,1	0,9	
BKS	12/19	-	103/118	

Urin

	vor(1.Tg)	während	am Ende	Kontrolle
Albumin	+	+	+	+
gran. Zyl.	-	+	-	+
Leukos	+++	+++	+++	5-10
Erys	+++	+++	+++	-

Bakteriologie

	vor(1.Tg)	während	am Ende	Kontrolle
Klebsiella	10 ⁷	10 ⁴	10 ⁵	-
HH(mm)	17	-	17	-
MHK(mcg/ml)	1,0	-	1,0	-

	vor(1.Tg)	während	am Ende	Kontrolle
Sisomicin i.S.	4,1	4,5	- (Durchschnitt	
1h p.inj.(mcg/ml)			4,3)	
			nach 13h:0,8	

Dosierung: 86 mg/d für 9 Tage, insges. 774 mg

Medikamente: Digoxin, Amitryptilin, Bromhexin, Euphyllin

Während der ersten drei Tage der Sisomicin-Therapie besserte sich das Befinden der Patientin. Die Temperatur sank auf normale Werte. Am 4. Tag wurde die Patientin für mehr als 24h anurisch. Sie war exsikiert. Nach intravenöser Flüssigkeitszufuhr (2000 ml/24h) kam die Diurese wieder in Gang, und der Zustand besserte sich. Die Bakteriurie konnte durch Sisomicin nicht beseitigt werden. Die Behandlung wurde mit der doppelten Dosis Gentamycin (160 mg/d) und Ampicillin (10 g/d) fortgeführt. Unter dieser Therapie kam die Infektion unter Kontrolle. Zwei Wochen später war der Urin keimfrei, und die Patientin ohne Beschwerden.

Pat. Nr. 14, A.T., 81 J., w., 151 cm, 41 kg

Diagnose: Commotio cerebri, Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Pyelonephritis

Beschwerden: Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während	am Ende	Kontrolle
		der Behandlung		

Blut

Leukos	7630	6840	8150	
GOT	8,4	8,4	18,6	
GPT	6,9	6,9	24,6	
Kreatinin i.S.	1,3	1,2	1,3	

Urin

Albumin	+	+	+	+
gran. Zyl.	-	-	-	+
Leuko-Zyl.	-	-	+	-
Leukos	+++	+++	+++	2-4
Erys	++	++	-	-

Bakteriologie

Proteus	10 ⁷	-	-	-
HH(mm)	27	-	-	-
MHK(mcg/ml)	0,25	-	-	-
E. coli	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁷	
HH(mm)	20	13	13	
MHK(mcg/ml)	1,0 (16)	16	16	

<u>Sisomicin i.S.</u>	3,1	1,4	3,8 (Durchschnitt
1h p.inj.(mcg/ml)			2,8)

Dosierung: 82 mg/d für 7 Tage, insges. 574 mg

Medikamente: Monotreat^R

Die Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers besserte sich im Lauf der Behandlung. Der empfindliche Klebsiella-Keim wurde erfolgreich behandelt. Für E. coli wurden bei einer späteren Kontrolle unterschiedliche Werte gefunden. Möglicherweise waren bei der Patientin mehrere verschieden empfindliche Coli-Keime vorhanden, von denen die primär resistenten unter der Therapie persistierten. Die Behandlung wurde mit Nalidixinsäure weitergeführt, wodurch die Bakteriurie beseitigt werden konnte.

Pat. Nr. 15, G.S., 47 J., m., 167 cm, 72 kg

Diagnose: Periphere arterielle Verschlusskrankheit,
akute Pyelonephritis (katheterinduziert).

Beschwerden: Pollakisurie

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während der Behandlung	am Ende	Kontrolle
----------------	-----------	---------------------------	---------	-----------

Blut

Leukos	7200	7430	7970	
Kreatinin i.S.	1,3	1,0	1,1	

Urin

gran. Zyl.	-	-	+	-
Leukos	10-20	3-6	1-2	1-2

Bakteriologie

E. coli	10 ⁷	-	-	-
HH (mm)	28	-	-	-
MHK (mcg/ml)	0,06	-	-	-

<u>Sisomicin i.S.</u>	4,7	4,3	- (Durchschnitt	
1h p.inj.(mcg/ml)			4,5)	
			(nach 13h:0,6)	

Dosierung: 144 mg/d für 7 Tage, insges. 1008 mg

Medikamente: Keine

Beschwerden und Befunde besserten sich innerhalb von 4 Tagen.

Pat. Nr. 16, R.A., 76 J., m., 160 cm, 64 kg

Diagnose: Zustand nach Herzinfarkt, Blasenpapillom
(transurethrale Resektion vor 1 Monat), akute
Pyelonephritis.

Beschwerden: Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während	am Ende	Kontrolle
	der Behandlung			

Blut

Leukos	7130	8750	5740
Kreatinin i.S.	0,7	1,7	0,8

Urin

hyal. Zyl.	-	+	-	-
gran. Zyl.	-	++	+	-
Leuko-Zyl.	+	-	+	+
Leukos	+++	+++	+++	+++
Erys	+++	5-10	10-15	10-15

Bakteriologie

Citrobacter	10 ⁷	-	-	-
HH (mm)	26	-	-	-
MHK (mcg/ml)	0,06	-	-	-
Klebsiella	-	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵
HH (mm)	-	0	0	0

<u>Sisomicin i.S.</u>	3,8	4,0	4,3 (Durchschnitt)
1h p.inj. (mcg/ml)			4,0

Dosierung: 128 mg/d für 8 Tage, insges. 1024 mg

Medikamente: Digoxin, Diazepam, Isosorbidtrinitrat,
Spironolacton (100 mg), Practolol

Die Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers besserte sich. Der ursprüngliche Keim konnte eliminiert werden, es erfolgte jedoch eine Superinfektion mit einem Sisomicin-resistenten Klebsiellakeim.

Pat. Nr. 17, F.R., 53 J., w., 171 cm, 91 kg

Diagnose: Hypertonie, chronische Pyelonephritis

Beschwerden: Pollakisurie, Dysurie, Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während der Behandlung	am Ende	Kontrolle
<u>Blut</u>				
Leukos	7110	7420	8710	
GOT	8,9	15,1	12,2	
GPT	9,7	15,7	14,7	
Kreatinin i.S.	0,8	1,0	1,1	
<u>Urin</u>				
Albumin	+	+	-	-
gran. Zyl.	-	+	+	-
Leuko-Zyl.	+	+	-	-
Leukos	8-12	1-3	1-2	-
<u>Bakteriologie</u>				
Klebsiella	10 ⁶	-	-	-
HH(mm)	26	-	-	-
MHK(mcg/ml)	0,25	-	-	-
<u>Sisomicin i.S.</u>	5,6	-	1,7 (Durchschnitt	
1h p.inj.(mcg/ml)			3,2)	

Dosierung: 182 mg/d für 7 Tage, insges. 1274 mg

Medikamente: Acetyldigoxin, Tegretal^R, Presomen^R, Chlorthalidon (100 mg)

Die Beschwerden besserten sich innerhalb von 3 Tagen. Am 4.-7. Tag der Sisomicin-Therapie entwickelte sich ein Erythem mit Juckreiz an Stamm und Oberschenkeln. Es besserte sich am 7. Tag der Sisomicin-Behandlung ohne Therapie (die Patientin ist allergisch auf Penicillin, Chloramphenicol, Doxycyclin).

Pat. Nr. 18, V.H., 59 J., w., 164 cm, 65 kg

Diagnose: Akute Pyelonephritis, Lebercirrhose

Beschwerden: Pollakisurie, Dysurie, Klopfschmerzhaftigkeit des linken Nierenlagers

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während	am Ende	Kontrolle
		der Behandlung		

Blut

Leukos	6230	8350	8740	
GOT	8,6	6,7	24	
GPT	6,9	6,9	27	
Kreatinin i.S.	0,8	0,9	1,0	

Urin

gran. Zyl.	-	+	+	-
Leuko-Zyl.	+	+	-	-
Nierenepi.	-	-	+	-
Leukos	+++	4-8	2-3	3-5

Bakteriologie

E. coli	10 ⁷	-	-	-
HH(mm)	23	-	-	-
MHK(mcg/ml)	0,25	-	-	-

<u>Sisomicin i.S.</u>	-	4,0	3,4 (Durchschnitt	
1h p.inj.(mcg/ml)			3,7)	

Dosierung: 130 mg/d für 7 Tage, insges. 910 mg

Medikamente: Spironolacton (400 mg/d), Essentiale^R, Lactulose, Chlorthalidon, Acetyldigoxin

Die Beschwerden besserten sich innerhalb von 3 Tagen. Die Oligurie ist wahrscheinlich nicht der Pyelonephritis zuzuschreiben, sondern der Bildung eines Ascites aufgrund der Lebercirrhose. Ob die Verschlechterung der Leberfunktion mit der Sisomicin-Therapie in Zusammenhang steht, ist zu diskutieren. Am 2. Behandlungstag, ca. 1h nach der Morgeninjektion, verspürte die Patientin Juckreiz am ganzen Körper für 1-2h. Am 6. Behandlungstag klagte sie den ganzen Tag über leichte Übelkeit.

Pat. Nr. 19, K.M., 63 J., w., 158 cm, 48 kg

Diagnose: Hypercalcämie, hypochrome Anämie, Diabetes mellitus, Osteoporose, akute Pyelonephritis.

Beschwerden: Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während der Behandlung	am Ende	Kontrolle
----------------	-----------	---------------------------	---------	-----------

Blut

Leukos	2810	4600	4800	
GOT	10,6	24,7	12,7	
GPT	13,9	24,7	17,1	
alk. Phosph.	44	53	70	
Kreatinin i.S.	0,8	0,6	0,6	

Urin

Albumin	-	-	+	+
gran. Zyl.	-	+	+	-

Bakteriologie

E. coli	10 ⁵	10 ³	-	-
HH(mm)	23	-	-	-
MHK(mcg/ml)	0,25	-	-	-

<u>Sisomicin i.S.</u>	-	3,9	- (Durchschnitt	
1h p.inj.(mcg/ml)			3,9)	
			nach 13h:0,25	

Dosierung: 96 mg/d für 7,5 Tage, insges. 768 mg

Medikamente: Tolbutamid, Dimetinden

Die Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers ließ innerhalb von 4 Tagen nach. Die Infektion wurde erfolgreich bekämpft.

Pat. Nr. 20, B.K., 49 J., m., 182 cm, 76 kg

Diagnose: Hypertonie, Anastomosen-Ulcus nach Billroth-III-Operation, vor 6 Jahren Nephrektomie links wegen Ausgußstein, chronische Pyelonephritis (vorher erfolglos mit Doxycyclin behandelt).

Beschwerden: Klopfschmerzhaftigkeit des rechten Nierenlagers

<u>Befunde</u>	vor(1.Tg)	während der Behandlung	am Ende	Kontrolle
----------------	-----------	---------------------------	---------	-----------

Blut

Leukos	5140	6260	-	
--------	------	------	---	--

Kreatinin i.S.	1,3	1,2	1,4	
----------------	-----	-----	-----	--

Urin

Albumin	+	+	+	+
---------	---	---	---	---

gran. Zyl.	+	-	+	-
------------	---	---	---	---

Leuko-Zyl.	+	+	-	-
------------	---	---	---	---

Leukos	+++	+++	3-6	+++
--------	-----	-----	-----	-----

Erys	5-10	5-10	1-2	-
------	------	------	-----	---

Bakteriologie

E. coli	10 ⁷	-	-	10 ⁶
---------	-----------------	---	---	-----------------

HH(mm)	23	-	-	22
--------	----	---	---	----

MHK(mcg/ml)	0,25	-	-	0,25
-------------	------	---	---	------

<u>Sisomicin i.S.</u>	-	4,2	4,1 (Durchschnitt	
1h p.inj.(mcg/ml)			4,2)	

Dosierung: 152 mg/d für 7 Tage, insges. 1064 mg

Medikamente: Algeldratum, Methyldopa

Die Klopfschmerzhaftigkeit des rechten Nierenlagers besserte sich innerhalb von 4 Tagen. Innerhalb eines Monats entwickelte sich ein Rezidiv.

3.4. Synopsis der Behandlungsergebnisse

3.4.1. Bakteriologie

Die folgende Tabelle (Tab. 1) zeigt Ergebnisse der bakteriologischen Sensibilitätsprüfungen im Rahmen des Routinetestprogramms für Urinkeime vom 1.9.73 - 30.8.74 an der 1. Med. Klinik der Universität München.

Tabelle 1:

	<u>absolute Zahlen</u>			<u>Prozentzahlen</u>		
	E	ME	R	E	ME	R
<u>Ampicillin(10mcg)¹</u>						
E. coli	71	38	66	40	22	38
Proteus	47	1	27	63	1	36
Klebsiella	1	2	51	2	4	94
Enterokokken	12	2	1	80	13	7
Pseud. aer.	1	-	10	9	-	91
<u>Carbenicillin(100mcg)¹</u>						
E. coli	125	2	46	71	1	26
Proteus	48	3	24	64	4	32
Klebsiella	6	10	40	11	18	71
Enterokokken	15	-	-	100	-	-
Pseud. aer.	7	1	3	63	9	27
<u>Cephalotin(30mcg)¹</u>						
E. coli	132	30	11	76	18	6
Proteus	39	22	14	52	29	19
Klebsiella	49	6	1	87	10	2
Enterokokken	2	1	12	13	7	80
Pseud. aer.	1	-	10	9	-	91
<u>Chloramphenicol(30mcg)¹</u>						
E. coli	121	2	50	69	2	29
Proteus	46	5	24	61	7	32
Klebsiella	18	2	36	32	3	65
Enterokokken	12	-	3	80	-	20
Pseud. aer.	1	1	9	9	9	82
<u>Doxycyclin(10mcg)¹</u>						
E. coli	127	22	46	65	11	24
Proteus	12	1	62	16	1	83
Klebsiella	14	12	30	25	21	54
Enterokokken	6	1	8	40	7	53
Pseud. aer.	-	1	10	-	9	91

	E	ME	R	E	ME	R
<u>Nitrofurantoin</u> (100mcg) ¹						
E. coli	142	7	24	82	4	14
Proteus	7	13	55	10	17	73
Klebsiella	20	15	21	36	27	37
Enterokokken	14	-	1	93	-	7
Pseud. aer.	-	1	10	-	9	91
<u>TMP/SMZ</u> (25mcg) ¹						
E. coli	153	-	7	95	-	5
Proteus	44	3	20	66	4	30
Klebsiella	35	3	16	65	5	30
Enterokokken	5	1	6	42	8	50
Pseud. aer.	2	-	7	22	-	78
<u>Gentamycin</u> (10mcg) ¹						
E. coli	142	11	25	80	6	14
Proteus	54	6	15	72	8	20
Klebsiella	26	3	27	46	6	48
Enterokokken	2	-	12	14	-	86
Pseud. aer.	7	1	3	64	9	27
<u>Sisomicin</u> (10mcg) ¹						
E. coli	157	12	9	88	7	5
Proteus	60	2	13	80	3	17
Klebsiella	31	11	14	55	20	25
Enterokokken	2	3	9	14	22	64
Pseud. aer.	8	1	2	73	9	18

Tab. 1: Ergebnisse der bakteriologischen Sensibilitätsprüfungen an der 1. Med. Klinik

E=Empfindlich(HH>18 mm), ME=Mäßig Empfindlich (HH 14-17 mm), R=Resistent (HH 14 mm)

¹ Die Zahl in Klammern hinter dem jeweiligen Antibiotikum gibt den Gehalt pro Testblättchen an.

2900 Mittelstrahl- oder Katheter-Urine wurden auf ihren Keimgehalt getestet. Von diesen wurden 336 Proben isoliert, die eine signifikante Bakteriurie von $\leq 10^5$ Keimen, nicht mehr als 2 Keimspecies, und als Erreger gram -neg. Keime oder Enterokokken aufwiesen (Erregerspektrum, siehe Tab. 2).

<i>E. coli</i>	52,3 %
<i>Proteus</i>	22,5 %
<i>Klebsiella</i>	16,8 %
Enterokokken	4,2 %
<i>Pseud. aer.</i>	3,3 %

Tab. 2: Erregerspektrum

Von den 336 mit Sisomicin getesteten Keimen (178 *E. coli* und coliforme Keime, 75 *Proteus*, 56 *Klebsiella*-Enterobacter, 14 Enterokokken, 11 *Pseud. aer.*) erwiesen sich 287 (= 85,4 %) als empfindlich. Gegenüber Gentamycin waren 252 (= 73,4 %) empfindlich. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der bakteriologischen Sensibilitätsprüfungen. Die Empfindlichkeit der einzelnen Erreger auf Sisomicin und Gentamycin zeigt Abbildung 1.

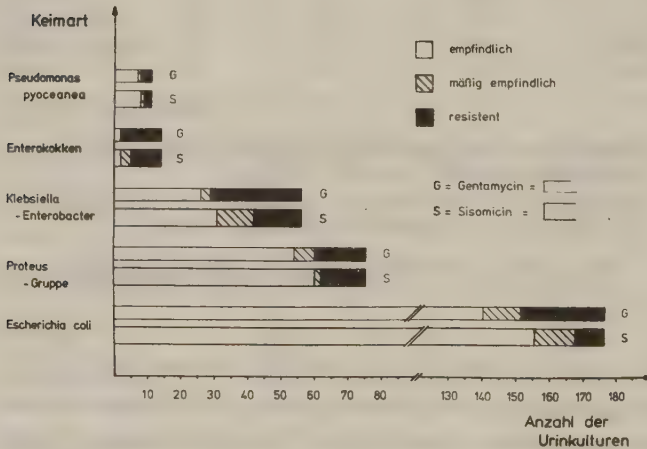


Abb. 1: Die Empfindlichkeit der getesteten Erreger auf Sisomicin und Gentamycin

In vitro reagierten alle Keime empfindlicher auf Sisomicin als auf Gentamycin. Am auffälligsten ist dies bei *E. coli* und *Klebsiella-Enterobacter*. Bei *E. coli* waren 94,9 % sisomicin- und 85,9 % gentamycinempfindlich; bei *Klebsiella* 75 % sisomicin- und 51,8 % gentamycinempfindlich.

Bei fast allen Testblättchen war der Hemmhof von Sisomicin etwa 2 mm größer als der von Gentamycin, auch der MHK-Wert lag eine Stufe niedriger. In keinem Fall war ein Keim empfindlicher auf Gentamycin als auf Sisomicin.

Von den behandelten Patienten hatten 2 der Therapieversager einen HH von 14-18 mm. Die Keime waren nach üblicher Beurteilung nur als mäßig empfindlich eingestuft worden. Der dritte Versager hatte einen HH von 19 mm. Die Hemmhöfe aller übrigen behandelten Patienten lagen über 22 mm.

Das Behandlungsergebnis bei den verschiedenen Keimen zeigt Tabelle 3.

3.4.2. Klinische Ergebnisse

Die klinischen Ergebnisse bei Abschluß der Behandlung zeigt Tabelle 4.

3.4.3. Nebenwirkungen

3.4.3.1. Subjektive Angaben

a) Lokale Verträglichkeit

Die lokale Verträglichkeit von Sisomicin war gut. Kein Patient klagte über bemerkenswerte Schmerzen an der Injektionsstelle.

Auslösende Erreger	Häufigkeit der auslösenden Erreger	Eliminiert bei Beh. - ende	Eliminiert nach Beh. aber Rezidiv bei Kontrolle	Persistenz der Erreger
E. coli	15 mal	10 mal	3 mal	2 mal
Proteus sp.	5 mal	3 mal	2 mal	0 mal
Klebsiella sp.	2 mal	1 mal	0 mal	1 mal
Citrobacter	1 mal	1 mal	0 mal	0 mal
Summe	23 ¹	15	5	3

Tab. 3: Bakteriologische Ergebnisse bei 20 mit Sisomicin behandelten Patienten.

¹ Die Summe ergibt mehr als 20, weil bei einigen Patienten mehr als ein Erreger im Urin gefunden wurde.

Diagnose	Anzahl	geheilt ¹	eindeutig gebessert	leicht gebessert	Versager
akute Pyelonephritis	14	11	2	1	0
akuter HWI	1	1	0	0	0
chron. Pyelonephritis	5	1	1	0	3
	20	13	3	1	3
		16		4	

Tab. 4: Klinische Ergebnisse bei Abschluß der Sisomicin-Behandlung

¹ "geheilt" = Beseitigung der bakt. und klin. Zeichen der akuten Infektion, nicht gleichbedeutend mit endgültiger Ausheilung, z.B. eines chronischen pyelonephritischen Prozesses oder anderer Grunderkrankungen.

Bei zwei Versagern waren resistente Keime bei Behandlungsbeginn vorhanden, die jedoch aufgrund des Agar-Diffusionstests nicht eindeutig als solche erkannt werden konnten. Beim 3. Versager betrug die MHK des auslösenden Erregers 2,0 mcg/ml. Beim "leicht gebesserten" Pat. kam es zur Elimination des Erregers (*Citrobacter*), aber zur Superinfektion mit einem resistenten *Klebsiella*-Stamm.

b) Allgemeine Reaktionen

Bei 2 Patientinnen trat während der Behandlung mit Sisomicin Juckreiz auf. Pat. Nr. 17 verspürte am 4.-6. Behandlungstag einen Juckreiz am ganzen Körper und hatte ein Erythem an beiden Oberschenkeln und in der Leistenbeuge (die Pat. war allergisch auf Penicillin, Chloramphenicol, Doxycyclin). Erythem und Juckreiz besserten sich am 7. Behandlungstag ohne Therapie. Bei Pat. Nr. 18 trat am 2. Behandlungstag ein Jucken am ganzen Körper ca. 1h nach der Morgeninjektion auf. Nach 1-2h verging der Juckreiz von selbst wieder. An einem anderen Tag verspürte die Pat. mehrere Stunden leichte Übelkeit.

3.4.3.2. Befunde

a) Cochlearis- und Vestibularisfunktion

Bei audiometrischen Untersuchungen an 10 Patienten konnte keine Beeinträchtigung des Hörvermögens festgestellt werden. Die bei den anderen Patienten durchgeführten Prüfungen mit der Stimmgabel (Weber- und Rinne-Test) ließen ebenfalls auf keine Verschlechterung des Hörvermögens schließen.

Pat. Nr. 6 klagte nachmittags einmal über Schwindelgefühl. Objektiv ließ sich keine Beeinträchtigung der Vestibularisfunktion feststellen. Sonst klagte kein Pat. über Schwindel. Die Vestibularisprüfungen (Nyctagmus, Romberg) zeigten keine pathologischen Reaktionen während der Sisomicin-Therapie.

b) Hämatologie

Bei den hämatologischen Untersuchungen gab es keine bemerkenswerten Veränderungen außer den üblicherweise anzutreffenden (Leukozytose, Anämie) bei einer bestehenden oder zurückgehenden Infektion.

c) Leberfunktionswerte

Bei 5 Patienten war ein leichter Anstieg der Transaminasen zu verzeichnen:

SGOT(SGPT), Normalwerte - 12 mU/ml

Werte	vor	während	am Ende der Beh.
Pat.Nr. 8	6,9(5,5)	5,5(4,2)	12,5(8,4)
Pat.Nr. 14	8,4(6,9)	8,4(6,9)	19,7(24,7)
Pat.Nr. 17	8,9(9,7)	15,1(15,4)	12,9(14,4)
Pat.Nr. 18	8,6(6,9)	6,7(6,9)	24,0(27,0)
Pat.Nr. 19	10,6(13,9)	24,7(14,7)	12,7(17,1)

In 3 Fällen waren SGOT(SGPT)-Werte am letzten Behandlungstag pathologisch erhöht, in 2 Fällen schon bei der

Zwischenkontrolle. Beide Male waren die Werte bei Behandlungsende wieder rückläufig.

Pat. Nr. 8 hatte neben der Pyelonephritis eine Lymphadenose und wurde am Blutzellseparator behandelt, Pat. Nr. 14 Commotio cerebri, Hypertonie, Diabetes mellitus, Pat. Nr. 17 Hypertonie, Pat. Nr. 18 Lebercirrhose, Pat. Nr. 19 Hypercalcämie, hypochrome Anämie, Diabetes mellitus, Osteoporose.

In 4 Fällen fanden wir einen Anstieg der alkalischen Phosphatase:

Normalwerte: 15-69 mU/ml

Werte	vor	während	am Ende d. Beh.	Kontrolle
Pat.Nr. 1	66	78	76	
Pat.Nr. 5	65	94	100	80(+10.Tg) 43(+25.Tg)
Pat.Nr. 7	58	70	78	
Pat.Nr. 19	44	53	70	

Fall 5 wurde weiterverfolgt: nach 10 Tagen war der Wert noch erhöht, am 25. Tag auf einen normalen Wert abgefallen.

Pat. Nr. 1 hatte neben der PN eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, Pat. Nr. 5 Hemiplegie nach apoplektischem Insult, Hypertonie, Diabetes mellitus,

Pat. Nr. 7 Mammakarzinom mit Lungenmetastasen (unerkannte Knochenmetastasen?), Pat. Nr. 19 Hypercalcämie, hypochrome Anämie, Diabetes mellitus, Osteoporose.

Nur in einem Fall (Pat. Nr. 19) bestand gleichzeitig eine Transaminasenerhöhung und ein Anstieg der alk. Phosphatase.

Die Serum- Bilirubinwerte waren in keinem Fall erhöht.

d) Nierenfunktionswerte

Pat. Nr. 4 war an 2 Behandlungstagen oligurisch, die Diurese kam ohne Medikation wieder in Gang (Exsikkose). Pat. Nr. 13 schien am 4. Behandlungstag exsikiert und war anurisch für über 24h. Nach intravenöser Flüssigkeitszufuhr (2000 ml) kam die Diurese wieder in Gang. Bei der Verlaufskontrolle der Kreatinin-Konzentration i.S. fiel folgendes auf (siehe auch Tab. 5):

In 2 Fällen (Pat. Nr. 3 und 15) sank das Serumkreatinin von grenzwertigen Werten auf eindeutig normale.

Einen vorübergehenden leichten Anstieg (d.h. die Kreatinin-Konzentration i.S. war vor und am Ende der Therapie niedriger als während der Behandlung), fanden wir in 4 Fällen (Pat. Nr. 7,8,11,16). Allerdings ist dabei 3 Mal der höchste Wert 1,2 mg%. Einmal (Pat. Nr. 16) stieg die Kreatinin-Konzentration auf 1,7 mg% am 4. Behandlungstag und war am letzten Tag wieder auf den Ausgangswert von 0,8 mg% abgefallen.

Eine leichte Erhöhung des Wertes am Ende der Behandlung fanden wir in 4 Fällen (Pat. Nr. 10,12,14,20). Nach dem Wilcoxon-Test für gepaarte Werte handelte es sich jedoch nicht um statistisch signifikante Änderungen.

Die Werte für Harnstoff-N stimmten mit denen des Kreatinins i.S. weitgehend überein.

Kreatinin-Clearance

Die endogene Kreatinin-Clearance änderte sich nicht signifikant. In einigen Fällen konnte sie wegen Unzuverlässigkeit oder Inkontinenz der Patienten nicht oder nur ungenügend durchgeführt werden.

Pat.Nr.	vor Beh.	4.Tag	Letzter Tag
1	0,8	1,1	0,9
2	0,9	1,1	1,0
3	1,2	1,0	0,9
4	0,7	0,9	1,0
5	1,0	0,9	1,0
6	0,9	1,0	0,9
7	0,9	1,2	1,0
8	0,9	1,2	1,1
9	0,8	0,6	1,1
10	1,0	0,8	1,2
11	0,9	1,2	0,9
12	1,1	1,6	1,3
13	1,1	1,1	0,9
14	1,2	1,3	1,3
15	1,3	1,0	1,1
16	0,7	1,7	0,8
17	0,8	1,0	1,1
18	0,8	0,9	1,0
19	0,8	0,6	0,6
20	1,3	1,2	1,4

Tab. 5: Kreatinin-Konzentration im Serum (mg%) im Verlauf der Sisomicin-Therapie.

e) Urinsediment

- Sisomicin-Patienten

Eine Proteinurie blieb in 10 Fällen konstant. Davon waren 3 Patienten Therapie-Versager, einer erlitt ein Rezidiv, einer eine Superinfektion, 5 Fälle wurden nach klinischen und bakteriologischen Gesichtspunkten als geheilt betrachtet. Eine quantitative Proteinbestimmung im Urin wurde nicht durchgeführt. Bei 2 Patienten trat die Proteinurie während der Behandlung auf und war bei der Kontrolluntersuchung nicht mehr nachzuweisen. Bei 2 weiteren Patienten war eine Proteinurie vor Behandlung vorhanden, bei Behandlungsende nicht mehr; bei einer Patientin war sie vor Behandlung nicht vorhanden, trat während der Behandlung auf und war auch bei der Kontrolluntersuchung noch nachweisbar (Pat. Nr. 19).

Bei 3 Patienten traten hyaline Zylinder während der Behandlung auf. Bei den Kontrollen waren sie nicht mehr nachzuweisen.

Nierenepithelien waren bei 3 Patienten konstant nachweisbar, einmal konnten sie während der Behandlung nicht nachgewiesen werden, viermal traten sie während der Behandlung auf und waren zweimal auch noch bei der Kontrolluntersuchung zu finden (Pat. Nr. 2 und 11, beide galten als geheilt).

Es ist auffallend, daß bei 14 unserer Patienten während der Behandlung granuliert Zylinder auftraten. Vor der Behandlung waren sie bei 15 % der Patienten nachweisbar, am 4. Behandlungstag bei 35 %, am 7. Behandlungstag bei 55 %, bei der Kontrolluntersuchung bei 20 % (siehe Abb. 2, Tab. 6).

Pat.Nr.	Alter	vor Beh.	Tag								nach Beh.
			1	2	3	4	5	6	7	8	
1	65	-	-	-	-	+		-			-
2	72	-	-	-	+	+	+	+			-
3	60	-	-	-	-	+	+	-			-
4	74	-	-	-	-	-	-	-	-		-
5	51	+	-	-	-	+	-	-	-		-
6	60	-				-	-	+	+	-	-
7	64	-	-			+			+	-	-
8	78	-	-	-				+	-	+	-
9	75	+	-	-		+	+	-	+	+	+
10	17	-		-	-	-	-	+	+		-
11	37	-			-	-		-	-		+
12	70	-	+			+	-		+		-
13	87	-	-	-		+			-	-	+
14	81	-		-		-			-	+	+
15	47	-	-	-	-	-		+	-		-
16	76	-		-	-	-	+	+	+	+	-
17	53	-	-	+			+	+	+		-
18	59	-	-				+	+	+		-
19	63	-	-			+	+	+	+	-	-
20	49	+				-			+		-
Prozent- angabe		15	10	8	0	35	69	71	55	40	20

Tab. 6: Das Vorkommen von granulierten Zylindern im Verlauf der Sisomicin-Therapie.

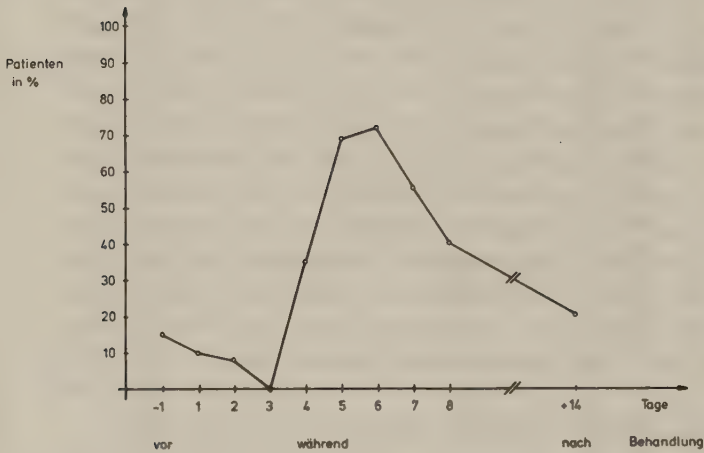


Abb. 2: Granulierte Zylinder im Urin der mit Sisomicin behandelten Patienten im Verlauf der Therapie.

Alle Patienten die schon vor Behandlung granulierte Zylinder aufwiesen, hatten eine chronische Pyelonephritis und waren antibiotisch vorbehandelt (Methenamin-Mandelat und Chloramphenicol (Pat. Nr. 5), Bactrim^R (Pat. Nr. 9), Doxycyclin (Pat. Nr. 20)).

- Vergleichspatienten (Behandlung mit anderen Antibiotika)

Darauf untersuchten wir das Sediment von 13 Patienten, deren Krankheitsbild dem unserer Patienten entsprach, und die mit anderen Antibiotika oder Chemotherapeutica behandelt wurden.

Bei 2 mit Amoxicillin und Ampicillin behandelten Patienten ließen sich keine Epithelien und Zylinder nachweisen.

Einer von 2 Patienten, die mit Cephalexin behandelt wurden, hatte vor, während und nach Behandlung Nierenepithelien im Urin, derselbe Befund konnte bei einem mit Carbenicillin behandelten Patienten erhoben werden.

4 Patienten wurden mit Doxycyclin behandelt. Dabei fanden sich 4 mal Nierenepithelien während der Behandlung, bei 2 Patienten zusätzlich hyaline und granulierte Zylinder, die vor Behandlung nicht nachzuweisen waren.

3 mit Bactrim^R behandelte Patienten zeigten keinen pathologischen Sedimentbefund, ein mit Ampicillin und Bactrim^R behandelter Patient wies jedoch regelmäßig granulierte Zylinder auf.

Bei einem mit Chloramphenicol behandelten Patienten fanden wir während und nach Behandlung granulierte Zylinder im Urin.

2 mit Gentamycin (160 mg und 120 mg/d) behandelte Patienten hatten während der Behandlung ebenfalls granulierte Zylinder im Urin. Insgesamt waren bei 6 der 14 Patienten, die mit anderen Antibiotika behandelt wurden, granulierte Zylinder nachweisbar.

Bei einer unserer Sisomicin-Patientinnen (Pat. Nr. 14) zeigten sich, nachdem unter der allerdings erfolglosen Sisomicintherapie keine granulierten Zylinder nachzuweisen waren, unter der Weiterbehandlung mit Nalidixinsäure granuliert Zylinder.

f) Pharmakokinetik

Die Bestimmung der Sisomicin-Konzentration i.S. wurde mit einer biologischen Methode von der Fa. Bayer durchgeführt. Das Vorgehen in unserer Klinik war wie folgt:

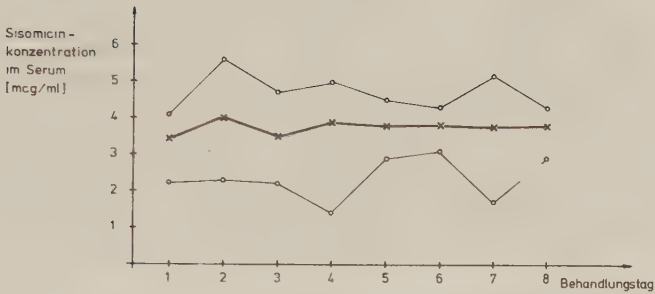
Zwei bis sechsmal während der Sisomicin-Behandlung wurde den Patienten eine Stunde nach der Morgeninjektion 5 ml Blut für Serumkonzentrationsbestimmungen abgenommen. Der durchschnittliche Serumspiegel nach 1h betrug 3,52mcg/ml. Der absolut niedrigste Wert lag bei 1,4 mcg/ml, der höchste bei 5,6 mcg/ml.

Bei Pat. Nr. 8 wurde das Blut aus technischen Gründen zweimal erst nach 2h abgenommen. Die Serumspiegel lagen bei 2,5 und 2,8 (Werte nach 1h: 2,8 und 3,0). Dreimal erfolgte die Blutentnahme erst nach 13h. Es waren noch Blutspiegel von 0,25, 0,8, 0,6 mcg/ml vorhanden.

In 6 Fällen findet sich ein langsamer Anstieg der Sisomicinspiegel im Laufe der Behandlung (Abb. 3 u. 4). Der Wert des letzten Tages liegt 0,5-1,8mcg/ml über dem des ersten. 13mal liegt der Wert des letzten Tages über dem Durchschnittswert von 3,52, 3mal darunter, 4mal wurde er nicht bestimmt. Der Wert des 1. Behandlungstages liegt 9mal unter, 7mal über dem Durchschnitt, 4mal wurde er nicht bestimmt.

Bei Fall 12 findet man am 4. Tag sowohl die höchste Sisomicinkonzentration, als auch eine Verschlechterung des Kreatininwerts. Sonst findet man keinen Zusammenhang.

In 2 Fällen läßt sich eine Koinzidenz der ansteigenden Serumkonzentration mit dem Auftreten granulierter Zylinder finden (Pat. Nr. 2 und 7).



Mittelwerte [x], maximale und minimale Werte [o] der Sisomicinkonzentration i. S.

1h nach der Morgeninjektion

Abb. 3^x Sisomicin-Konzentration i. S. im Verlauf der Therapie.

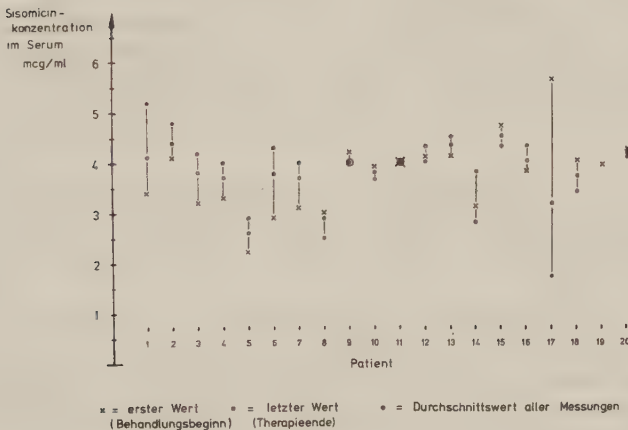


Abb. 4^x Sisomicin-Konzentration i. S. 1h nach der Morgeninjektion zu Behandlungsbeginn und bei Therapieende, sowie Durchschnittswert aller Messungen bei den jeweiligen Pat.

x: Die Bestimmung der Serumkonzentration wurde von der Fa. Bayer durchgeführt.

4. Diskussion

4.1. Vergleichende Wertung von Sisomicin und Gentamycin

Auf Grund der tierexperimentellen Befunde bestand Grund zur Annahme, daß Sisomicin ein effektives Antibiotikum für die Behandlung von durch Problemkeime hervorgerufenen Harnwegsinfektionen ist (18). Deshalb wurde Sisomicin in das bakteriologische Testprogramm von Urinkeimen neben den bisher üblichen Antibiotika aufgenommen. Unser besonderes Interesse galt dem Vergleich mit dem chemisch nahe verwandten Aminoglycosid Gentamycin.

4.1.1. Bakteriologie (In-vitro Testung)

Wir fanden, daß Sisomicin bei den 336 getesteten gram-neg. Keimen in 85,9 %, Gentamycin in nur 75,4 % der Fälle als wirksam ($HH > 14$ mm) anzusehen war. Besonders fiel die gute Empfindlichkeit von *Klebsiella-Enterobacter* gegen Sisomicin mit 75 % im Vergleich zu Gentamycin mit nur 51,8 % auf (siehe Abb. 1). Insgesamt zeigte Sisomicin bei fast allen getesteten Keimen einen um ca. 2 mm größeren HH als Gentamycin. Sisomicin scheint also dem Gentamycin gegen gram-neg. Keime überlegen zu sein. Bei *Pseud.aer.* war die Zahl der getesteten Keime für eine vergleichende Wertung zu gering.

Alle Sisomicin-resistenten Keime waren auch Gentamycin-resistent. Somit scheint eine inkomplette Kreuzresistenz vorzuliegen, wie sie auch von WELLING et al. (42) beschrieben wird.

Das von anderen Autoren (4,6,28,36,39,41) im Zusammenhang mit HWI aufgeführte Erregerspektrum entspricht in etwa dem Unseren, nur liegt im amerikanischen Schrifttum der Anteil von *Pseud. aer.* höher als im Europäischen (1,4,6), z.B. bei COX (6) Anteil von *Pseud. aer.* 25 %.

In Arbeiten aus den USA wurde meist eine prozentual höhere Keimempfindlichkeit auf Gentamycin und die übrigen getesteten Antibiotika beschrieben als in unserer Klinik, besonders bei Klebsiella und Proteus. Das mag auf die Selektion des Krankenguts zurückzuführen sein (überwiegend chronische Nierenleiden, "Hospitalismus"). Andererseits sollte eine Verschlechterung der Resistenzlage gegen die meistgebrauchten Antibiotika nicht außer Acht gelassen werden. Die Stellung des Sisomicins in der Reihe dieser Antibiotika wird weiter unten abgehandelt (4.2.).

4.1.2. Klinische Behandlungsergebnisse

Bei 16 der behandelten Patienten war der Urin am Ende der Behandlung keimfrei und die Zeichen der Entzündung zurückgegangen. Bei 4 dieser Patienten entwickelte sich innerhalb von 2 Wochen nach Therapieende ein Rezidiv. Da wir nur 7-8 Tage mit Sisomicin behandelten, stellt sich die Frage, ob nicht die kurze Behandlungsdauer die Rezidivneigung begünstigte. Von den meisten Autoren (46,76, 89,113,116,134,142) wird für die Basisbehandlung der akuten nicht komplizierten Pyelonephritis eine Behandlungsdauer von mindestens 2-3 Wochen vorgeschlagen. Andere Untersucher (62,76,128) fanden keinen signifikanten Unterschied des Langzeitergebnisses bei 2- und 6-wöchiger Therapie. BRUMFITT (152) keinen zwischen 7- und 14-tägiger Behandlungsdauer.

Bei der CPN ist zwischen dem erhöhten Risiko einer medikamentösen Dauerbehandlung einerseits, und den Folgen einer weitgehend unbehandelten CPN andererseits abzuwägen (68,75,80,89,112,150). Nach ALWALL (46) sind die bei Dauerbehandlung auftretenden Nebenwirkungen von relativ geringer praktischer Bedeutung im Vergleich zu den guten Langzeitergebnissen bei Dauerbehandlung. Beim Vorhanden-

sein prädisponierender Faktoren (s.u.) ist nach BERNING (50) bei einer akuten PN in 25-50 % der Fälle mit einem Übergang in ein chronisches Stadium zu rechnen.

Rezidive erfolgen meist innerhalb eines Monats nach Behandlungsende (86,98), Reinfektionen meist innerhalb eines halben Jahres. Die Gruppe der Befürworter einer antibiotischen Dauerbehandlung (46,64,38,113) entspricht in Zahl und Gewicht in etwa derjenigen, die eine gezielte antibiotische Behandlung des akuten Schubs mit nachfolgender langdauernder Hohlraumdesinfektion (mit Sulfonamiden, Nitrofurantoin oder Nalidixinsäure) befürworten (56,75,89, 143,150). In neueren Arbeiten wird dieser Behandlungsmethode meist der Vorzug gegeben. Die Ergebnisse sind insgesamt als noch unbefriedigend zu bezeichnen.

Ob die chronisch asymptomatische Bakteriurie als pathogenetischer Faktor für eine spätere Hypertonie oder Niereninsuffizienz anzusehen ist, scheint nach FREEDMAN (67,68,69) unwahrscheinlich, wenn andere dafür prädisponierende Faktoren fehlen.

Die Chancen, eine HWI erfolgreich zu behandeln, hängen nicht nur von einer gezielten antibakteriellen Therapie ab, sondern auch vom Vorhandensein prädisponierender Faktoren (14,138,142) wie urologische Erkrankungen mit Harnwegsobstruktion (56,63,75,88,143), vesikourethraler Reflux (56,103,143), Diabetes mellitus (50,56,63), Gicht (50,63,143), Hyperparathyreoidismus mit Nephrokalzinose (63,143), Kaliummangel, (meist durch Laxantien- oder Diuretika-Abusus) (50,56,143), Analgetikaabusus (56,68,143), Hypertonie (56,68,69,154), herabgesetzte Resistenzlage durch konsumierende Erkrankungen (24), Behandlung mit Zytostatika, Corticoiden, Strahlentherapie (80,143), iatrogene Keimeinschleppung durch Harnblasenkatheterisierung oder instrumentelle Untersuchungen der Harnblase (56,98,103,152). Diese Faktoren verschlechtern die Prognose erheblich in Hinblick auf den Übergang einer banalen Infektion in eine

chronische Erkrankung, die dann pathogenetische Bedeutung gewinnt für eine spätere nephrogene Hypertonie oder Niereninsuffizienz (68,69).

Betrachtet man unter diesem Aspekt unsere Rezidivfälle, so findet man bei jedem dieser Patienten mindestens einen dieser Faktoren:

Pat. Nr. 4: Diabetes mellitus, Hypertonie, Prednisonbehandlung; Pat. Nr. 5: Diabetes mellitus, Hypertonie, Hemiplegie nach apoplektischem Insult; Pat. Nr. 6: inoperables Mamma-Ca mit Lungenmetastasen; Pat. Nr. 20: Hypertonie, Nephrektomie links nach Ausgußstein. Die Rezidivneigung dieser Patienten, bei denen gehäuft prädisponierende Faktoren vorlagen, dürfte kaum dem Sisomicin oder der kurzen Behandlungsdauer anzulasten sein.

3 Patienten mit CPN mußten als Versager eingestuft werden. In 2 Fällen handelte es sich um wahrscheinlich primär resistente Erreger, die allerdings aufgrund des Blättchentests nicht eindeutig als solche erkannt werden konnten, bei denen jedoch die MHK die Resistenz anzeigte. Im 3. Fall fand sich eine MHK von 2,0 mcg/ml.

Keime mit einem HH über 20 mm bzw. $MHK \leq 1$ mcg/ml konnten primär beseitigt werden. Bei Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, kam es zu keiner Resistenzentwicklung. Allerdings war die Behandlungsdauer für die Entwicklung einer sekundären Resistenz sehr kurz.

Bei entsprechenden Testreihen für Gentamycin gibt COX (6) die Empfindlichkeitsgrenze bei einem HH von 15 mm an. Er erreichte bei seinen 56 Patienten 71 % Heilung, 24 % Rezidive, 5 % Versager. Bei den Versagern stieg die MHK im Verlauf der Behandlung an. BULGER et al. (4) wertete Keime ab einer $MHK \leq 4$ mcg/ml als empfindlich. Er hatte bei 23 Patienten 19 Erfolge (ohne Nachkontrolle) und 4 Versager. BRAYTON et al. (3) hatte bei 37 Patienten 29 Er-

folge (ohne Nachkontrolle) und 8 Versager. Die MHK-Werte der Versager lagen alle über 1,8 mcg/ml. SHIMIZU (38) behandelte 30 akute HWI mit Dosen von 40-160 mg/d für eine Woche, 28 mal mit gutem Erfolg (ohne Nachuntersuchung) und 2 Versagern. In 111 Fällen von CPN hatte er 72 gute, 11 fragliche, 33 schlechte Ergebnisse. Insgesamt wird in der Literatur über Gentamycin in durchschnittlich 75 % der Fälle eine Keimelimination angegeben (2,3,4,6, 20,28,30,32,36,38,39,40). Die Empfindlichkeitsgrenzen werden bei HH-größen von 13 mm (6) bis 21 mm (32) und einer MHK von 8 mcg/ml (1) bis 2 mcg/ml im allgemeinen 4 mcg/ml angegeben.

Somit kann man die Effektivität von Sisomicin nach unseren klinischen Erfahrungen mit der von Gentamycin gleichsetzen. Bei in-vitro-Testungen erzielten wir mit Sisomicin bessere Ergebnisse als mit Gentamycin.

4.1.3. Nebenwirkungen

4.1.3.1. Allgemeine Verträglichkeit

Sisomicin war insgesamt gut verträglich. Der Juckreiz, der bei 2 Patienten auftrat, besserte sich ohne Therapie, und ohne daß ein Absetzen von Sisomicin notwendig wurde. Für Gentamycin wird von COX (6) und KLEIN et al. (22) bei je einem ihrer Patienten das Auftreten eines makulopapulösen Exanthems beschrieben. Es besserte sich auf Antihistaminika, außerdem wurde Gentamycin abgesetzt. Bei Pat. Nr. 17, die allergisch auf Penicillin, Chloramphenicol und Doxycyclin reagierte, war auch bei Sisomicin eine leichte allergische Reaktion nicht auszuschließen.

4.1.3.2. Oto- und Vestibularistoxizität

Keiner unserer Patienten zeigte ototoxische Reaktionen auf Sisomicin in der von uns verwandten Dosierung. Pat.Nr.6. klagte einmal über Schwindel. Da sich diese Patientin übergenau beobachtete, und objektiv keine Beeinträchtigung der Vestibularisfunktion feststellbar war, ist es fraglich, ob diese Reaktion dem Sisomicin zuzuschreiben ist.

Auch WELLING et al. (42) konnte bei seiner Siso-micintestung keinen pathologischen audiologischen Befund finden. LODE et al.(24) beobachtete eine leichte vorübergehende Verschlechterung einer bestehenden Altersschwerhörigkeit. Die in der Literatur über Gentamycin beschriebene oto- bzw. vestibularisschädigende Wirkung, die auf einer Verklebung der Haarzellen in Labyrinth und Cochlea beruht (15,19,42), tritt nur bei übermäßig hohen Serumkonzentrationen auf, die normalerweise nur bei Niereninsuffizienten oder in extrem hoher Dosierung erreicht werden (3,4,12,19,37,40,43). Als Grenzwert gilt 10-20 mcg/ml.

4.1.3.3. Leberfunktionswerte

Bei 5 Patienten fanden wir einen leichten, teils schon unter der Therapie reversiblen Transaminasenanstieg. LODE et al.(24) berichtet bei seinen 24 mit Sisomicin behandelten Patienten über einen mit reversiblen Transaminasenanstieg. Auch unter Gentamycin werden vereinzelt ebenfalls reversible Transaminasenanstiege beschrieben (22,38).

4 Patienten zeigten im Verlauf der Therapie einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, ohne daß eine befriedigende Erklärung dafür gefunden werden konnte. Bei Verlaufsbeobachtung eines Patienten normalisierte sich der Befund innerhalb von 25 Tagen. LODE et al.(24) berichtet über 2 reversible Anstiege der alk. Phosphatase bei seinen Patienten. Ob sie aus Leber oder Niere stammen, muß offenbleiben.

Eine alk.-Phosphatasen-Veränderung unter Gentamycin wird in der Literatur nicht beschrieben.

Da es sich bei unseren Transaminasen- und alk. Phosphatasen-Veränderungen (nach unseren Beobachtungen) um reversible Vorgänge handelte, dürfte die Gefahr einer manifesten Organschädigung unter einer Sisomicin-Therapie als sehr gering einzuschätzen sein.

4.1.3.4. Nierenfunktionswerte

Die bei 2 Patienten (Pat. Nr. 4 und 13) beobachtete Oligurie bzw. Anurie war wahrscheinlich nicht Sisomicin-bedingt. Die Oligurie, die ohne Anstieg der harnpflichtigen Substanzen verlief, kam bei Weiterführung der Therapie ohne Medikation wieder in Gang. Die Anurie dürfte auf den sehr schlechten Allgemeinzustand der Patientin mit beträchtlicher Exsikkose zurückzuführen gewesen sein. Für Gentamycin wird das Auftreten einer Anurie bzw. Oligurie nur bei Überdosierung oder vorgeschädigter Niere in 2 % der Fälle beschrieben (30). Bei der Beurteilung des Kreatinin-Wertes i.S. als einem Parameter für die glomeruläre Filtrationsrate fanden wir geringgradige Veränderungen der Werte, die sich jedoch bis auf eine Ausnahme im Normbereich bewegten. Im Durchschnitt lag der Wert des 4. Behandlungstages am höchsten, die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Tab. 3). WELLING et al. (42) beschreibt bei seinem Krankengut einen leichten Anstieg der Kreatinin-Konzentration i.S. im Verlauf der Behandlung, LODE et al. (24) zwei.

Fehlende signifikante Veränderungen der Kreatinin-Clearance in unserem Krankengut sprechen gegen eine wesentliche nephrotoxische Wirkung von Sisomicin.

Bei Gentamycin wird von verschiedenen Autoren ein reversibler Anstieg harnpflichtiger Substanzen beschrieben

(3,4,9,23,38,40,44). Als Parameter wird dabei meistens der Harnstoff herangezogen. FALCO et al. (9) beschreibt in seiner großen Studie ebenfalls, daß es sich meist um Anstiege innerhalb des Normbereichs handelte. Es kommen jedoch auch Anstiege der Werte von normal auf deutlich pathologisch - teilweise mit Oligurie - und von pathologischen auf noch höhere Werte. (9)

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß wir bei einer Dosierung von 2 mg/kg/d keine wesentliche Einschränkung der Nierenfunktion beobachten konnten. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß bei unserem Patientengut eine normale Nierenfunktion vorausgesetzt wurde, so daß über mögliche Nebenwirkungen bei höheren Serumspiegeln durch Kumulation keine Aussage gemacht werden kann.

4.1.3.5. Urinsediment

Sehr auffallend war das Auftreten von granulierten Zylindern im Verlauf der Behandlung bei 14 unserer Patienten. Diese Zylindrurie wird als Ausdruck einer Degeneration von Tubulusepithelzellen angesehen (70,119). In 3 Fällen waren granuliert Zylinder schon zu Beginn der Behandlung nachzuweisen. Diese Patienten waren antibiotisch vorbehandelt (Chloramphenicol, TMP/SMZ, Doxycyclin). Am 3. Behandlungstag mit Sisomicin waren bei keinem dieser Patienten granuliert Zylinder nachweisbar, was als Besserung der Infektion angesehen werden kann. Da ab dem 4. Behandlungstag gehäuft granuliert Zylinder im Urin auftraten (siehe Abb. 2), und auch in Tierversuchen ähnliche Ergebnisse erzielt wurden (3.1.5.5.), muß Sisomicin als potentiell nephrotoxisch angesehen werden. Da bei der Kontrolluntersuchung granuliert Zylinder nur noch in 4 Fällen nachweisbar waren, wovon 2 Patienten antibiotisch

weiterbehandelt worden waren (Pat. Nr. 13 Ampicillin und Gentamycin, Pat. Nr. 14 Nalidixinsäure), scheint der Prozeß reversibel zu sein. Da wir einen ähnlichen Befund bei anderen Antibiotika in der Literatur nicht finden konnten, untersuchten wir das Sediment von Patienten, die bei vergleichbaren Krankheitsbildern mit anderen Antibiotika behandelt wurden. Wir fanden dabei ebenfalls bei der Behandlung mit Doxycyclin, Nalidixinsäure und TMP/SMZ vereinzelt, bei Chloramphenicol und Gentamycin regelmäßig unter der Therapie granulierte Zylinder, nicht dagegen bei Behandlung mit Ampicillin und Cephalothin.

Bei dieser Vergleichsuntersuchung handelte es sich allerdings nur um 14 Patienten. Auch hier traten die Zylinder erst während der Behandlung mit obengenannten Antibiotika auf, ihr Erscheinen war nach Absetzen reversibel. Sokann dies als nephrotoxischer Effekt dieser Antibiotika gewertet werden.

BULGER et al. (4) berichten über eine während Gentamycin-Therapie vorübergehend auftretende Proteinurie in 3 Fällen, NOVOTNY et al. (30) konnten eine Proteinurie nur bei Überdosierung oder vorgeschädigter Niere bei gleichzeitig auftretender Oligurie, Anurie oder Hämaturie in 2 % der Fälle beobachten. Bei 5 unserer Patienten, die nach bakteriologischen und klinischen Gesichtspunkten als geheilt betrachtet werden konnten, blieb eine Proteinurie auch bei der Nachkontrolle bestehen. Eine quantitative Proteinbestimmung wurde nicht durchgeführt.

4.1.4. Serumkonzentration

Die Serumkonzentration von Sisomicin betrug durchschnittlich 3,52 mcg/ml 1h nach der Morgeninjektion.

Die Schwankungsbreite von 1,4-5,6 mcg/ml ist relativ groß. Selbst bei 12-stündigem Dosierungsintervall scheint eine geringe Kumulationsneigung vorzuliegen (Abb.4). Die Serumkonzentrationen lagen nach mehrmaliger Gabe 0,5-1,8 mcg/ml über den anfänglich erreichten Werten. Nach 13-stündigem Intervall ließen sich noch Serumspiegel von 0,25; 0,8; 0,6 mcg/ml feststellen. Bei empfindlichen Keimen war 1h p.inj. immer eine ausreichende Hemmkonzentration im Serum nachzuweisen.

WELLING et al. (42) beschreibt in seinen Fällen bei 8-stündigem Dosierungsintervall eine Tendenz zur Kumulation im Vergleich vom 1. zum 4. Tag, jedoch bestand kein Unterschied zwischen 4. und 7. Tag (Dosierung 0,5; 0,75; 1,0 mg/kg). Die Serumkonzentration erreichte ihren Maximalwert innerhalb von 1h (kürzere Intervalle wurden nicht gemessen), was für eine schnelle Gewebstdiffusion spricht. Er gibt die Halbwertszeit von Sisomicin mit 2,9-4,6h bei normaler Nierenfunktion an. Sie nimmt bei mehrtägiger Anwendung etwas zu, was die von ihm beschriebene relative Stabilisierung ab dem 4. Behandlungstag erklären könnte. Im Urin wurden in 24h 44,2-75,8 % der verabreichten Dosis ausgeschieden (42). LODE et al. (24) beobachteten signifikant höhere Serumspiegel von Sisomicin im Vergleich zu Gentamycin und Tobramycin und eine Streuung der Serumkonzentration 1h p.inj. von 2,5-7,6 mcg/ml nach einer intravenösen Infusion von 1 mg/kg. Eine Kumulation konnte bei den Nierengesunden Patienten nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die Halbwertszeit von Gentamycin wird mit 1,5-3,1 h angegeben (8,12,23,28,37). Die Serumkonzentration gibt KOBYLETZKI et al. (23) bei einer Dosierung von durchschnittlich 1,22 mg/kg 1h p.inj. mit 1,9-6,0 mcg/ml am ersten Behandlungstag und mit 2,7-5,2 mcg/ml nach der

dritten Applikation an. Der Durchschnittswert ist 3,7 mcg/ml. Die Werte in der Literatur über die Harnausscheidung von Gentamycin schwanken von 30-100 %.

KOBYLETZKI et al. (23) gibt bei seinem Patientengut eine Schwankungsbreite von 64 % (von 28-92 %) bei gleicher Nachweismethode an.

Anhand der oben angegebenen Befunde läßt sich kein wesentlicher Unterschied im pharmakokinetischen Verhalten von Sisomicin und Gentamycin feststellen. Die große Streubreite der Serumkonzentration legt eine vorsichtige Dosierung bei der Behandlung von Niereninsuffizienten nahe.

4.2. Die Bedeutung der Aminoglycoside Sisomicin und Gentamycin bei der Behandlung von Nieren- und Harnwegsinfektionen und ihre Stellung in der Reihe der dabei gebräuchlichen Antibiotika

Bei der antibiotischen Behandlung einer akuten HWI stellen sich folgende Fragen: Kann das Ergebnis der bakteriologischen Testung abgewartet werden, oder muß ungezielt eine antibiotische Therapie eingeleitet werden? Ist eine wirksame Konzentration in Nierengewebe und Hohlraumssystem erreichbar? Mit welchen Nebenwirkungen ist zu rechnen? Welche Applikationsform ist anzuwenden?

Bei der Behandlung einer HWI sollte nach Möglichkeit in jedem Fall der Erreger isoliert und ein Antibiotogramm erstellt werden, bevor die antibiotische Therapie eingeleitet wird (122,125). Zwingt der Zustand des Patienten, die Behandlung zu beginnen, bevor ein Ergebnis feststeht, sollte ein Antibiotikum mit möglichst breitem Wirkungsspektrum Anwendung finden (142). Spricht das Ergebnis des Antibiotogramms gegen das verwendete Antibiotikum, so muß dieses gewechselt werden (57,68,116).

4.2.1. Die Behandlung von akuten, unkomplizierten Nieren- und Harnwegsinfektionen

Die unkomplizierte HWI, die außerhalb der Klinik auftritt, wird in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von *E. coli* verursacht. Es bieten sich deshalb als oral applizierbare Antibiotika TMP/SMZ und Ampicillin an (85,123,126,142). TMP/SMZ ist vorzuziehen, da in ca. 90 % der Fälle mit einer Empfindlichkeit von *E. coli* zu rechnen ist, demgegenüber bei Ampicillin in nur ca. 40 % (123,126). Darüberhinaus ist bei Ampicillin in einem höheren Prozentsatz mit allergischen Erscheinungen zu rechnen (52,58,77,133,147,151).

In diesen unkomplizierten Fällen von HWI ist der Einsatz von Aminoglycosiden trotz hoher Empfindlichkeit nicht indiziert, da ihre größere Toxizität als auch die Notwendigkeit der parenteralen Applikation, eine unnötige Gefährdung und Belastung des Patienten darstellen (77,85,105).

4.2.2. Die Behandlung von chronischen oder durch Hospitalkeime hervorgerufenen Harnwegsinfektionen

Bei chronischen und durch Hospitalkeime hervorgerufenen Infektionen ist die Resistenzlage meist ungünstiger. Zwar ist auch hier *E. coli* mit ca. 50 % der häufigste Erreger (84,123,142), jedoch überwiegen hier resistente Mutanten. Auch ist der Anteil an sog. Problemkeimen, wie *Proteus*, *Klebsiella-Enterobacter* und *Pseud. aer.* höher als außerhalb der Klinik (siehe Tab. 1). Sisomicin erwies sich in unseren Testungen bei *Proteus* mit 80 % und bei *Pseud. aer.* mit ca. 75 % empfindlichen Keimen als wirksamstes Antibiotikum. Ebenso war es bei *E. coli* und *Klebsiella-Enterobacter* in einem hohen Prozentsatz wirksam, Enterokokken waren erwartungsgemäß meist re-

sistent (siehe Tab. 4). Dieses bakteriologische Ergebnis stimmt mit unseren klinischen Erfahrungen überein. Wesentliche Nebenwirkungen traten in der von uns gewählten Dosierung nicht auf. Sisomicin ist somit klinisch dem Gentamycin gleichwertig. In einigen Fällen dürfte es auf Grund der bakteriologischen Befunde, bzw. Empfindlichkeit in vitro dem Gentamycin überlegen sein (24).

Pseud. aer.-Infektionen gehören zu den wichtigsten Anwendungsbereichen von Gentamycin, da es neben dem Carbenicillin das einzig wirksame Antibiotikum darstellte. Inwieweit Sisomicin dem Gentamycin in der Bekämpfung von Pseud. aer.-Infektionen überlegen ist, kann - bedingt durch die geringe Anzahl von Pseud. aer.-Infektionen in unserem Krankengut - nicht sicher beantwortet werden. Tobramycin, ein anderes neues Aminoglycosid, soll eine höhere bakterizide Potenz auf Pseud. aer. als Gentamycin haben (17, 21, 24, 26, 35).

4.2.3. Die Behandlung schwerer, nicht identifizierter Nieren- und Harnwegsinfektionen

Bei schweren noch nicht identifizierten Infektionen empfiehlt NOSEDA (111) die Kombination Carbenicillin, Cloxacillin und Gentamycin, KABINS (82) die Kombination Gentamycin/Cephalothin, um ein möglichst breites Wirkungsspektrum zu erreichen. Hierbei muß jedoch besonders auf die Erhaltung der Nierenfunktion geachtet werden (10, 11, 13, 31, 34, 41, 46). Bei Kombinationsbehandlungen müssen die Einzelkomponenten in voller Dosierung verabreicht werden, da sonst eine Resistenzentwicklung begünstigt wird (82, 143). Eine Potenzierung der Wirkung ist nur bei der Kombination TMP/SMZ gegeben (54, 73, 77, 82, 93, 118). Im allgemeinen ist bei HWI ohne Urosepsis eine Monotherapie anzustreben (82, 143).

4.2.4. Die antibiotische Behandlung niereninsuffizienter Patienten

Bei Niereninsuffizienz kommt es zur Verlängerung der HWZ der Aminoglycoside, außerdem wird für Gentamycin bei einem Anstieg der Serumkonzentration über 10 mcg/ml gehäuft über ototoxische Wirkungen berichtet (1,3,4,12,29,30,39,40). Deshalb muß, entsprechend dem Grad der Niereninsuffizienz das Dosierungsintervall verlängert, bzw. die Dosis verringert werden. Bakterizide Harnkonzentrationen werden dennoch erreicht (8,12,16,25,37,43,120,147). Nach der Ähnlichkeit des pharmakologischen Verhaltens mit Gentamycin, sowie unseren klinischen Erfahrungen, sowie denen von LODE et al. (24) dürfte für Sisomicin das Gleiche gelten.

Auch die Dosis der Sulfonamide, TMP/SMZ und der klassischen Tetracycline muß bei eingeschränkter Nierenfunktion reduziert werden (100,120,147); Ampicillin, Carbenicillin und Cephalothin können wegen ihrer geringen Toxizität in gleicher Dosierung weitergegeben werden (120,147), ebenso Doxycyclin, Minocyclin und Chloramphenicol, da deren inaktive Metaboliten auch bei Kumulation anscheinend keine Nebenwirkungen erzeugen. Hier ist bei eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten (85,88,101,120,139,147). Cephaloridin ist bei Niereninsuffizienz kontraindiziert wegen seiner potentiellen Nephrotoxizität (108,147), ebenso sollten Nitrofurantoin und Nalidixinsäure keine Anwendung finden, da durch ungenügende Ausscheidung keine ausreichenden Harnspiegel erreicht werden, und ihre Kumulation zu neurotoxischen Erscheinungen führt (53,97,147).

5. Zusammenfassung

Nach einem vergleichenden Überblick über die bei Nieren- und Harnwegsinfektionen gebräuchlichen Antibiotika und Chemotherapeutika wird über Therapieergebnisse mit einem neuen Aminoglycosid - Sisomicin - berichtet.

Bakteriologische Untersuchungen ergaben, daß Sisomicin zur Behandlung von Problemkeimen geeignet scheint. Die Wirksamkeit gegenüber *E. coli*, *Proteus* und *Pseudomonas aeruginosa* war sehr gut (Empfindlichkeit über 75 %), gegen *Klebsiella-Enterobacter* ausreichend (55 %) und ungenügend gegen Enterokokken (14 %). Vergleicht man die Ergebnisse der bakteriologischen Testungen, so ist Sisomicin in einem höheren Prozentsatz als Gentamycin wirksam.

20 Patienten mit normaler Nierenfunktion, die an Harnwegsinfektionen bzw. Pyelonephritis litten, wurden 7 Tage lang mit einer Dosis von 1 mg/kg/12h behandelt. In 12 Fällen konnte eine langfristige Heilung erreicht werden, in 4 Fällen kam es zu einem Rezidiv innerhalb von 2 Wochen, 3 Fälle waren Therapieversager, in einem Fall kam es zu einer Superinfektion. Unter der Behandlung traten vorübergehend bei mehreren Patienten granulierte Zylinder im Urin auf. Sonst wurden keine ernsteren Nebenwirkungen beobachtet.

Literaturverzeichnis

1. BARBER, H.,
WATERWORTH, P.:

Activity of Gentamicin
against Pseudomonas and
Hospital Staphylococci.

Brit. Med. J. 1 : 203-205
(1966)

2. BLACK, W., HATCH, L.:

Gram-Negative Urinary Tract
Isolates in Southwestern
Ontario.

Journ. Urol.: 692-694 (1973)

3. BRAYTON, R., LOURIA, D.:

Gentamicin in Gram-Negative
Urinary and Pulmonary Infections.

Arch. Int. Med. 114 : 205-212
(1964)

4. BULGER, R., SIDELL, S.,
KIRBY, W.:

Laboratory and Clinical Studies
of Gentamicin.

Ann. Int. Med. 59 : 593-604
(1963)

5. CHISHOLM, G.,
CHALNAN, J.,
WATERWORTH, P., REIS, N.:

Distribution of Gentamicin in
Body Fluids.

Brit. Med. J. 2 : 22-24 (1968)

6. COX, C.:

Gentamicin, a New Aminoglycosid
Antibiotic. Clinical and Labora-
tory Studies in Urinary Tract
Infections.

J. Infect. Dis. 119 : 486-492
(1969)

7. DARREL, J.,
WATERWORTH, P.:

Dosage of Gentamicin in Pseudo-
monas Infections.

Brit. Med. J. 2 : 535-537 (1967)

8. DUME, T., WETZELS. E.,
HERMS, W., SCHROEDER, E.,
WAHLIG, H.:
Zur Pharmakokinetik von Gentamycinsulfat bei Gesunden und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

Dtsch. med. Wschr. 96 :
734-741 (1971)

9. FALCO, F., SMITH, H.,
ARCIERI, G.:
Nephrotoxicity of Aminoglycosides and Gentamicin.

J. Infect. Dis. 119 : 406-409
(1969)

10. FALGE, P.,
HOFSTETTER, A.,
STACHLER, G.:
Kombinierte Cephalotin/Gentamycin-Behandlung schwerster urologischer Infektionen.

Med. Welt 24 : 368-371 (1973)

11. FILLASTRE, J.,
LAUMONIER, R.,
HUMBERT, G., DUBOIS, D.,
METAYER, J.,
DEPELECHE, A.,
LEROY, J., ROBERT, M.:
Acute Renal Failure Associated with Combined Gentamicin and Cephalotin Therapy.

Brit. Med. J. 2 : 396-397
(1973)

12. GINGELL, J.,
WATERWORTH, P.:
Dosage of Gentamicin in Patients with Normal Renal Function and Renal Impairment.

Brit. Med. J. 2 : 19-22 (1968)

13. HANSTEIN, P.:
Cephalotin, Gentamicin, Colistin Hazards.

J.A.M.A. 10 : 223 (1973)

14. HATALA, M.:
Experimentelle E.coli-Harnwegsinfektion bei Immunsuppression und ihre Therapie mit Gentamycin.

in: "Pyelonephritis III"
LOSSE, H./KIENITZ, H. Hrsg.:
Thieme, Stuttgart (1972) : 65-67

15. HAWKINS, J.,
JOHNSSON, L., ARAN, J.: Comparative Tests of Gentamicin Ototoxicity.

J. Infect. Dis. 119 : 417-426 (1969)

16. HERBRAND, P.: Zum Dosiswirkungsverhältnis von Gentamycin.

Med. Klin. 65 : 1530-1533 (1970)

17. HORIKOSHI, N.,
VALDIVIESO, M.,
BODEY, G.: Clinical Pharmacology of Tobramycin.

Am. J. Med. Sci. 266 : 543-550 (1973)

18. INVESTIGATOR'S
BROCHURE: Informational Material for the Investigational Drug Sisomicin.

Schering Corporation, USA and BAYER A.G., West Germany (1972)

19. KELLERHALS, B.: Zur Ototoxizität der Aminoglycosid Antibiotika.

Münch. Med. Wschr. 115 : 1667-1672 (1973)

20. KIENITZ, M., MANN, G.: Antibakterielle Therapie von Harnwegsentzündungen des Kindes mit neuen Substanzen.

in: "Pyelonephritis III"
LOSSE, H./KIENITZ, H. Hrg.: Thieme, Stuttgart (1972) : 310-317

21. KLASTERSKY, J.,
HENSGENS, C.,
HENRI, A., DANEAU, D.: Comparative Clinical Study of Tobramycin and Gentamicin.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 5 : 133-138 (1974)

22. KLEIN, J.,
EICKHOFF, C.,
FINLAND, M.:
Gentamicin: Activity in Vitro
and Observations in 26 Patients.

Am. J. Med. Sci. 248 : 529-
542 (1964)

23. KOBYLETZKI, D.,
WAHLIG, H.,
GEBHARD, F.:
Zur Pharmakokinetik von Genta-
mycin in Serum und Harn.

Med. Klinik 64 : 1497-1502
(1969)

24. LODE, H.,
KEMMERICH, B.,
KOEPPE, P.,
LANGMAACK, H.:
Vergleichende Pharmakokinetik
und klinische Erfahrungen mit
einem neuen Aminoglycosid-De-
rivat: Bisomicin.

Dtsch. med. Wschr. 100 : 2144-
2150 (1975)

25. MCHENRY, M., GAVAN, T.,
GIFFORD, N.,:
Gentamicin Dosages for Renal
Insufficiency.

Ann. Int. Med. 74 : 192-197
(1971)

26. MEYERS, B.,
HIRSCHMAN, S.:
Pharmacologic Studies on Tobra-
mycin and Comparison with Gen-
tamicin.

J. Clin. Pharmacol. 12 : 321-
329 (1972)

27. MURDOCH, J.,
GEDDES, A., SYME, J.:
Studies with Kanamycin-Sulfate.

Lancet I : 457-460 (1962)

28. NAUMANN, P.:
Neue Pyelonephritis Antibiotika:
Wirkstoffspiegel und antibakteri-
elle Aktivität.

in: "Pyelonephritis III"
LOSSE, H./KIENITZ, H. Hrsg.:
Thieme, Stuttgart (1972) :
299-300

29. NOONE, T., PARSONS, J.,
PATTISON, J.,
SLACK, R., GARFIELD-
DAVIES, D., HUGHES, K.: Experience in Monitoring Gen-
tamicin During Treatment of
Serious Gram-Negative Sepsis.
Brit. Med. J. 1 : 477-481
(1974)

30. NOVOTNY, Z.,
MOESCHLIN, S.: Klinische Erfahrungen mit dem
Breitspektrumantibiotikum
Gentamycin.
Schweiz. Med. Wschr. 102 :
24-29 (1972)

31. OPITZ, A., HERRMANN, I.,
v. HERRATH, D.,
SCHAEFER, K.: Akute Niereninsuffizienz nach
Gentamycin-Cephalosporin-Kom-
binationstherapie.
Med. Welt 22 : 434-438 (1971)

32. PRIMAVESI, C.: Bakteriologische Untersuchungen
mit Gentamycin.
Ther. Gegenw. 105 : 1172-1175
(1966)

33. ROHWEDDER, H.,
GOLL, U.: Untersuchungen über die Phar-
makokinetik von Gentamycin
bei Kindern.
Dtsch. med. Wschr. 95 : 1171-
1174 (1970)

34. SCHULTZE, R.,
WINTERS, R.,
KAUFFMAN, H.: Possible Nephrotoxicity of
Gentamicin.
J. Infect. Dis. 124 (Suppl.) :
145-147 (1971)

35. SIMON, C.: Tobramycin, ein neues Pyo-
ceaneus-Antibiotikum.
Med. Welt 24 : 1852-1853 (1973)

36. SIMON, C., GOETZ, K.: Die Wirksamkeit von Gentamycin und anderen Antibiotika auf *Pseudomonas pyoceanea*.
Med. Klinik 63 : 1693-1695 (1968)
37. SIMON, C., SCHMITT, E., MALERCZYK, V., ARKENAU, C.: Zur Pharmakokinetik von Gentamycin bei Erwachsenen und Kindern verschiedenen Alters.
Med. Welt 24 : 626-632 (1973)
38. SHIMIZU, K.: Clinical Experience with Gentamicin in Japan.
J. Infect. Dis. 119 : 448-452 (1969)
39. WAHLIG, H.: Antibakterielle Wirksamkeit von Gentamycin.
Ther. Gegenw. 105 : 1404-1410 (1966)
40. WAISBREN, B.: Experiences with a New Antibiotic Gentamicin.
J. Infect. Dis. 119 : 518-527 (1969)
41. WEISSBACH, L., TRUEMMERS, H., RITZERFELD, W.: Pyelonephritis-Behandlung mit Gentamycin/Cephalotin.
Münch. Med. Wschr. 8 : 265-268 (1971)
42. WELLING, P., MOSEGAARD, A., MADSEN, P.: Sisomicin Treatment of Complicated Urinary Tract Infections: Efficacy, Tolerance and Pharmacokinetics.
J. Clin. Pharmacol. : 567-573 (1974)

43. WERSÄLL, J.,
LUNDQUIST, P.,
BJÖRKROTH, B.: Ototoxicity of Gentamicin.
J. Infect. Dis. 119 : 410-416 (1969)
44. WILFERT, J., BURKE, J.,
BLOOMER, H., SMITH, C.: Renal Insufficiency Associated with Gentamicin Therapy.
J. Infect. Dis. 124 (Suppl.) : 148-153 (1971)
45. ZAZGORNIK, J.,
SCHMIDT, P.,
LUGSCHNEIDER, R.,
KOPSA, H.: Akutes Nierenversagen bei kombinierter Cephaloridin-Gentamicin-Therapie.
Wien. Klin. Wschr. 85 : 839-841 (1973)
46. ALWALL, N.: Screening for Urinary Tract Infection in Nonpregnant Women.
Kidney Internat. 8 (Suppl.) : 107-112 (1975)
47. ASSCHER, A.,
SUSSMAN, M., WATERS, W.,
DAVIS, R., CHICK, S.: Urine as a Medium for Bacterial Growth.
Lancet II : 1037-1041 (1966)
48. BARTMANN, K.: Antimikrobielle Chemotherapie.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1974) : 1-31, 33-148, 226-228
49. BECKMANN, H.: Exantheme unter der Behandlung mit Ampicillin.
Münch. Med. Wschr. 113 : 1423-1429 (1971)

50. BERNING, H.: Innere Medizin
in: "Pyelonephritis I"
LOSSE, H./KIENITZ, H. Hrsg.
Thieme, Stuttgart (1966) :
427-437
51. BEST, W.: Chloramphenicol-Associated
Blood Dyscrasias.
J.A.M.A. 201 : 181-188 (1967)
52. BIERMAN, C.,
PIERSON, W.,
ZEITZ, S.,
HOFFMAN, L.: Reactions Associated with
Ampicillin Therapy.
J.A.M.A. 220 : 1098-1100 (1972)
53. BOEHM, C.: Nierenfunktionsstörung und
Antibiotika.
Scripta medica merck
54. BOEHNI, E.: Über antibakterielle Eigen-
schaften der Kombination Tri-
methoprim/Sulfamethoxazol im
Vergleich mit Antibiotika.
Schweiz. Med. Wschr. 99 : 1505-
1510 (1969)
55. BRAUER, M.,
DAMASHEK, W.: Hypoplastic Anemia and Myelo-
blastic Leukemia Following Chlor-
amphenicol Therapy.
New Engl. J. Med. 277 : 1003-
1005 (1967)
56. BROD, J.: Behandlung der Pyelonephritis.
Dtsch. med. Wschr. 98 : 1225-
1227 (1973)

57. BRUMFITT, W.,
PERCIVAL, A.,
LEIGH, D.: Clinical and Laboratory
Studies with Carbenicillin.
Lancet I : 1289-1293 (1967)

58. COLLABOURATIVE
STUDY GROUP: Prospective Study of Ampicillin Rash.
Brit. Med. J. 1 : 7-9 (1973)

59. DARREL, J.,
WATERWORTH, P.: Carbenicillin Resistance in
Pseudomonas aeruginosa from
Clinical Material.
Brit. Med. J. 3 : 141-143
(1969)

60. DAVIES, P., LITTLE, K.,
AHERNE, A.: Tetracyclines and Yellow Teeth.
Lancet I : 743 (1962)

61. DIMMLING, T.: Bakteriologische Untersuchungen
über Resorption und Exkretion
sowie über das Wirkungsspektrum
von Alpha-6-Desoxytetracyclin
(Doxycyclin).
Med. Klinik 62 : 1269-1276
(1967)

62. DUJOVNE, C., CHAN, C.,
ZIMMERMAN, H.: Sulfonamide Hepatic Injury.
New Engl. J. Med. 277 : 785-
788 (1968)

63. EIGLER, J., HELD, E.: Prophylaxe chronischer Harn-
wegsinfekte.
Internist 14 : 320-324 (1973)

64. FISCHER, R.,
RICHTER, H.,
BERNING, H.: Erfahrungen bei der Langzeit-
behandlung der chronischen
Pyelonephritis.

Dtsch. med. Wschr. 92 : 2065-
2070 (1967)
65. FLEMING, M., DATTA, N.,
GRUENEBERG, R.: Trimethoprim Resistance De-
termined by R-Factors.

Brit. Med. J. 1 : 726-728
(1972)
66. FLEMING, P.,
GOLDNER, M., GLASS, D.: Observations on the Nature,
Distribution and Significance
of Cephalosporinase.

Lancet I : 1399-1401 (1963)
67. FREEDMAN, L.: Chronic Pyelonephritis at
Autopsy.

Ann. Int. Med. 66 : 697-710
(1967)
68. FREEDMAN, L.: Natural History of Urinary In-
fections in Adults.

Kidney Internat. 8 (Suppl.) :
96-100 (1975)
69. FREEDMAN, L.,
ANDRIOLE, V.: The Long-Term Follow-Up of
Women with Urinary Tract In-
fections.

Proc. 5th Int. Congr. Nephrol.,
Mexico 1972, vol. 3 : 230-235
(Karger, Basel 1974)
70. FUCHS, H.: Pyelonephritis-Diagnostik und
Therapie.

Studienreihe Boehringer Mann-
heim, Boehringer Mannheim GmbH,
1969

71. GANTHALER, F.,
BOEHNI, E., HUBER, F.:
Vergleichende Behandlung des
chronischen Harnwegsinfekts mit
Bactrim^R und Chloramphenicol.
Schweiz. med. Wschr. 101 :
832-838 (1971)
72. GIBBELS, E.:
Weitere Beobachtungen zur
Nebenwirkung intravenöser
Reverin-Gaben bei Myasthenia
gravis pseudoparalytica.
Dtsch. med. Wschr. 92 : 1153-
1154 (1967)
73. GOGOS, A.,
HORISBERGER, B.:
Erste klinische Erfahrungen
mit der parenteralen Anwendung
von TMP/SMZ (Bactrim^R) bei
Beatmungspatienten einer In-
tensivstation.
Schweiz. med. Wschr. 103 :
974-978 (1973)
74. GRUENEBERG, R.,
KOLBE, R.:
Trimethoprim in the Treatment
of Urinary Infections in Hos-
pital.
Brit. Med. J. 1 : 545-547 (1969)
75. HASCHEK, H.:
Die medikamentöse Therapie
chronischer Harnwegsinfektionen.
Med. Welt 23 : 1473-1475 (1972)
76. HIRSCH, H.,
DECKER, K.:
Besondere Aspekte der Harnwegs-
infektionen in der Gynäkologie.
Therapiewoche 23 : 2001-2009
(1973)
77. HOIGNE, R.:
Antibiotikanebenwirkungen.
Schweiz. med. Wschr. 105 :
282-286 (1975)

78. HOIGNE, R.,
BARTHOLOME-PATO, J.,
MUELLER, U.:
Die Beurteilung des Behandlungserfolgs bei Harnwegsinfektionen auf Grund quantitativer Bestimmungen von Bakteriurie und Leukocyturie.
Schweiz. med. Wschr. 98 :
1939-1944 (1968)
79. HORN, B., COTTIER, P.:
Kreatininkonzentration im Serum vor und nach Behandlung mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Bactrim^R).
Schweiz. med. Wschr. 104 :
1809-1812 (1974)
80. IRMSCHER, K.:
Die Behandlung der Pyelonephritis im Erwachsenenalter.
Med. Welt 22 : 912-916 (1971)
81. JONES, R.,
LOWBURY, E.:
Prophylaxis and Therapy for Pseudomonas Aeruginosa Infection with Carbenicillin and with Gentamicin.
Brit. Med. J. 2 : 79-82 (1967)
82. KABINS, S.:
Interactions Among Antibiotics and Other Drugs.
J.A.M.A. 219 : 206-212 (1972)
83. KAEHLER, H.:
Kritische Beurteilung der Blutschäden durch Ehloramphenicol.
Internist 3 : 437-446 (1962)
84. KAYSER, F.,
SANTANAN, P.:
Sulfamethoxazol-Trimethoprim: bakteriologische Erfahrungen nach 5 Jahren Anwendung.
Schweiz. med. Wschr. 104 :
1950-1954 (1974)

85. KELLER, H.: Probleme der Wahl des Chemotherapeutikums.
Schweiz. med. Wschr. 105 : 277-282 (1975)
86. KIENITZ, M.: Bakteriologische Grundlagen.
in: "Pyelonephritis I"
LOSSE, H./KIENITZ, M., Hrsg.
Thieme, Stuttgart (1966) : 33-41
87. KLASTERSKY, J.: Carbenicillin plus Gentamicin.
Lancet I : 654-655 (1971)
88. KLOSTERHAFEN, H.: Chemotherapeutische Prinzipien in der Urologie.
Dtsch. med. Wschr. 92 : 2208-2211 (1967)
89. KNOTHE, H.,
MARGET, W.,
SEYDEL, J.: Hahnenklee-Symposion 1973:
Round-table Gespräch über
Bakteriologie, Pharmakologie und die klinische Anwendung von Bactrim Roche,
26-26. Mai 1973
Editiones "Roche", Grenzach
1973
90. KORKEILA, J.: Antianabolic Effect of Tetracyclines.
Lancet I : 974-975 (1971)
91. LACEY, R.,
GILLESPIE, W.,
BRUTEN, D., LEWIS, E.: Trimethoprim-Resistant Coliforms.
Lancet I : 409-410 (1972)

92. LEBEK, G.,
FORSTER, E.:
Zur Empfindlichkeit tetra-
cyclinresistenter Krank-
heitserreger des Menschen
gegen Minocyclin und Doxycyclin.
Schweiz. med. Wschr. 104 :
1124-1130 (1974)
93. LEBEK, G.,
WIEDNER, E.:
Empfindlichkeit menschlicher
Krankheitserreger gegen das
Kombinationstherapeutikum
TMP/SMZ in vitro.
Schweiz. med. Wschr. 101 :
1285-1390 (1971)
94. LEGLER, F.:
Laboratoriumserfahrungen mit
einer Kombination von Tri-
methoprim und Sulfamethoxazol.
Dtsch. med. Wschr. 96 : 823-
838 (1971)
95. LINZENMEIER, G.:
Auswahl von Chemotherapeutika
zur Resistenzbestimmung schnell
wachsender Bakterien (Minimal-
forderungen).
Dtsch. med. Wschr. 97 : 303-
304 (1972)
96. LOWBURY, E., KIDSON, A.,
LILLY, H., AYLIFFE, G.,
JOHNES, R.:
Sensitivity of Pseudomonas Aer-
uginosa to Antibiotics: Emer-
gence of Strains Highly Resis-
tant to Carbenicillin.
Lancet II : 448-452 (1969)
97. LUEBBERS, P.:
Allergische Reaktion gegen
Furadantin^R.
Dtsch. med. Wschr. 87 : 2209-
2211 (1962)
98. MCCARE, W.,
JACKSON, G.:
Treatment of Pyelonephritis.
New Engl. J. Med. 272 : 1037-
1044 (1965)

99. McLAUGHLIN, J.,
REEVES, D.: Clinical and Laboratory Evidence for Inactivation of Gentamicin by Carbenicillin.

Lancet I : 261-264 (1971)
100. MAIER, C., HEER, H.: Untersuchungen über die hämatologische Verträglichkeit von Bactrim^R.

Schweiz. med. Wschr. 102 : 923-926 (1972)
101. MANNHART, M.,
DETTLI, L.,
SPRING, P.: Die Elimination des Doxycyclins und ihre Beeinflussung durch die Hämodialyse bei anurischen Patienten.

Schweiz. med. Wschr. 101 : 123-127 (1971)
102. MARGET, W.,
DASCHNER, F.: Untersuchungen zur Anwendung von Cephalexin im Kindesalter.

Arzneimittelforschung 19 : 1956-1958 (1969)
103. MELCHIOR, H.: Pyelonephritis durch Harntransport- und Blasenentleerungsstörungen.

Therapiewoche 23 : 1971-1981 (1973)
104. MEYTHALER, C.,
DWORAK, G., SCHMID, E.: Dünnschichtchromatographische Untersuchungen über die Ausscheidung von Nitrofurantoin mit dem Harn.

Arzneimittelforschung 16 : 800-804 (1966)
105. MOESSNER, G.,
RITZERFELD, W.: Nebenwirkungen von Antibiotika.

Münch. med. Wschr. 115 : 1637-1640 (1973)

106. MÜLLER, U.,
 ABBÖHL, K., BISIG, J.,
 BAUMGARTNER, H.,
 MÜHLBERGER, F.,
 SCHERRER, M., HOIGNE, R.: Überempfindlichkeitsreaktionen
 der Lunge auf Nitrofurantoin.
 Schweiz. med. Wschr. 100 :
 2206-2212 (1970)
107. MÜLLER, U., HOIGNE, R.: Lunge und Nitrofurantoin.
 Dtsch. med. Wschr. 22 : 955-
 956 (1971)
108. MÜLLER, S.,
 WIESENDANGER, V.,
 WEGMANN, W.,
 MOCEPPI, T.: Akutes Nierenversagen durch
 Cephalotin?
 Schweiz. med. Wschr. 103 :
 889-894 (1973)
109. NAUMANN, P.: Experimentelle und klinische
 Untersuchungen zur parentera-
 len Anwendung von Ampicillin.
 Dtsch. med. Wschr. 90 : 1085-
 1092 (1965)
110. NAUMANN, P.,
 KEMPF, J.: Carbenicillin; Experimentelle
 Studien zur antibakteriellen
 Aktivität und klinischen Phar-
 makologie.
 Arzneimittelforschung 19 :
 1222-1233 (1969)
111. NOSEDA, G.: Antibiotikakombinationen und
 chemotherapeutische Prophylaxe.
 Schweiz. med. Wschr. 105 :
 272-277 (1975)
112. OEHME, J.: Zur Therapie und Prognose der
 Harnwegsentzündungen im Kindes-
 alter.
 Med. Welt 19 : 1229-1233 (1967)

113. OLBIG, H.: Harnwegsentzündungen bei Kindern und Jugendlichen.
Thieme, Stuttgart (1971)
114. OLBIG, H.,
NEUSSEL, H.,
SENGE, T., HAGEL, K.,
LINZENMEIER, G.: Zur Problematik der Behandlung von Pseudomonas Infektionen der Harnwege.
Dtsch. med. Wschr. 96 : 183-189 (1971)
115. OLBIG, H.,
REISCHAUER, H.,
KOVACS, I.: Prospektiver Vergleich von Nitrofurantoin und Sulfamethoxydiazin bei Langzeittherapie von Kindern mit schwerer chronisch-rezidivierender Pyelonephritis.
Dtsch. med. Wschr. 95 : 2469-2474 (1970)
116. PETERS, H.,
LUDWIG, G.: Antibiotische Therapie von Harnwegsinfektionen.
Med. Klin. 68 : 888-894 (1973)
117. POLLEN, R.: Anaphylactoid Reaction to Orally Administered Demethylchlortetracyclin.
New Engl. J. Med. 271 : 673 (1964)
118. REEVES, D., FAIERS, M.,
PURSELL, R.,
BRUMFITT, W.: Trimethoprim-Sulfamethoxazole: Comparative Study in Urinary Tract Infection in Hospital.
Brit. Med. J. 1 : 541-544 (1969)
119. REUBI, F.: Nierenkrankheiten.
Hans Huber, Bern (1970)

120. REUBI, F.: Posologie des Médicaments dans l'insuffisance rénale.
Schweiz. med. Wschr. 104 : 968-971 (1974)
121. RIFF, L., JACKSON, G.: Gentamicin plus Carbenicillin.
Lancet I : 592 (1971)
122. RITZERFELD, W.: Antibiotikanebenwirkungen aus bakteriologischer und epidemiologischer Sicht.
Münch. med. Wschr. 115 : 1641-1649 (1973)
123. RITZERFELD, W.: Bakteriologische Grundlagen zur Diagnostik und Therapie von Harnwegsinfektionen.
Therapiewoche 23 : 1985-1993 (1973)
124. ROBINSON, B.: Pleuropulmonary Reactions to Nitrofurantoin.
J.A.M.A. 189 : 239-242 (1968)
125. ROEMER, G., MATZ, K.: Bakteriologische Gesichtspunkte zur heutigen antibakteriellen Chemotherapie.
Dtsch. med. Wschr. 97 : 1878-1885 (1972)
126. ROSER, H.: Die derzeitige Resistenzentwicklung von Krankheitserregern.
Münch. med. Wschr. 111 : 658-662 (1969)

127. SCHEIDT, J.,
SCHACH, H.,
NEUSSEL, H.:
Klinische Prüfung von Cepha-
lexin bei chronischen Harn-
wegsinfektionen.
Dtsch. med. Wschr. 97 :
1860-1864 (1972)
128. SCHIRMEISTER, J.:
Erfolge und Mißerfolge der
bisherigen antibakteriellen
Therapie bei Pyelonephritis.
in: "Pyelonephritis III"
LOSSE, H./KIENITZ, M., Hrsg.
Thieme, Stuttgart (1972) :
292-298
129. SCHIRMEISTER, J.,
STEFANI, F.,
WILLMANN, H.,
HALLAUER, W.:
Der intrarenale Nitrofuranto-
in-Transport am Menschen.
Klin. Wschr. 44 : 402-406
(1966)
130. SCHMID, W.:
Erreger von Harnwegsinfekten
und deren Empfindlichkeit gegen
Antibiotika und Chemotherapeuti-
ka.
Med. Welt : 1231-1237 (1966)
131. SCHMIDT-MENDE, M.,
HOFSTETTER, A.,
CARL, P., KECK, W.:
Behandlung von Harnwegsinfekten
mit Pivampicillin.
Münch. med. Wschr. 114 : 1659-
1663 (1972)
132. SCOTT, J., FINEGOLD, S.,
BELKIN, G., LAWRENCE, J.:
A Controlled Double-Blind Study
of the Hematologic Toxicity of
Chloramphenicol.
New Engl. J. Med. 272 : 1137-
1142 (1965)
133. SHAPIRO, S., SLONE, D.,
LEWIS, G., JICK, H.:
Drug Rash with Ampicillin and
Other Penicillins.
Lancet II : 969-972 (1969)

134. SIEGEL, C.: Zur Diagnose und Therapie der Pyelonephritis in Praxis und Klinik.
Med. Welt 18 : 1556-1565 (1969)
135. SIMON, C.,
HANACHER, A.,
MALERCZYK, V.,
ROHWEDDER, H.: Zur Blutspiegelkinetik von Carbenicillin.
Arzneimittelforschung 21 : 78-85 (1971).
136. SIMON, C.,
SIEVERS, G.,
ROHWEDDER, H.,
MALERCZYK, V.: Zur Pharmakokinetik von Cephaloxin bei Erwachsenen und Kindern.
Dtsch. med. Wschr. 95 : 2103-2108 (1970)
137. SIMON, C., STILLE, W.: Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis.
Schattauer, Stuttgart (1973)
138. SPIECKERMANN, C.: Empfindlichkeit von Pseudomonas aeruginosa für Gentamycin und Carbenicillin.
Med. Welt 20 : 1973-1976 (1969)
139. STEIN, W., SCHOOG, M.,
FRANZ, H.: Doxycyclin-Serumspiegel bei Niereninsuffizienten Patienten.
Arzneimittelforschung 19 : 827-828 (1969)
140. STEWART, G., HOLT, R.: Laboratory and Clinical Results with Cephaloridin.
Lancet II : 1305-1309 (1964)

141. STILLE, W.:
Reversible allergische Agranulozytose unter Therapie mit Ampicillin.
Med. Welt 20 : 1981-1984 (1969)
142. STILLE, W.,
SHAH, P.:
Zur antibakteriellen Chemotherapie der nichtobstruktiven Zystopyelitis.
Therapiewoche 23 : 2020-2027 (1973)
143. STOIAN, L.,
GESSLER, U.:
Therapie der chronischen Pyelonephritis.
Med. Welt 25 : 1677-1682 (1974)
144. TAUPITZ, E.:
Zur Behandlung der akuten unkomplizierten Harnwegsinfektion mit einem Nitrofurantoin-Kombinationspräparat.
Med. Welt 23 : 771-772 (1972)
145. TOELLER, W.,
SIMON, C.:
Zur Wirksamkeit von Cephalozin und Cephadrin im Vergleich zu Cephalotin.
Med. Welt 24 : 1411-1412 (1973)
146. VILLANI, F.,
BOHNET, A.,
SAKELLARIDES, E.,
SCHELLING, J.:
Concentration urinaire et effet antibactérien de tétracyclines à courte et longue durée d'action.
Schweiz. med. Wschr. 105 : 341-344 (1975)
147. VORBURGER, C.:
Antiinfektiöse Therapie bei Niereninsuffizienz.
Schweiz. med. Wschr. 105 : 266-271 (1975)

148. WALLERSTEIN, R.,
CONDIT, P.,
KASPER, C., BROWN, J.,
MORRISON, F.:
Statewide Study of Chlor-
amphenicol Therapy and Fatal
Aplastic Anemia.
J.A.M.A. 208 : 2045-2050 (1969)

149. WEGMUELLER, E.:
Zur Behandlung des chronisch-
rezidivierenden Harnwegsinfekts
mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol
(Eusaprim^R).
Schweiz. med. Wschr. 100 :
1537-1540 (1970)

150. WERNING, C.,
SIEGENTHALER, W.:
Therapie der chronischen
Pyelonephritis.
Dtsch. med. Wschr. 97 : 202-
203 (1972)

151. WEUTA, H.:
Das Ampicillin-Exanthem: Be-
richt über eine klinische Er-
fassungsaktion.
Arzneimittelforschung 22 :
1300-1306 (1972)

152. WILLIAMS, J.,
BRUMFITT, W.,
GEDDES, A., KASS, E.,
WINBERG, J.:
Summary of Panel Discussion on
Treatment.
Kidney Internat. 8 (Suppl.) :
144-148 (1975)

153. WULLEN, F., KAST, G.,
BRUCK, A.:
Über Nebenwirkungen bei Tetra-
cyclin-Verabreichung an
Myastheniker.
Dtsch. med. Wschr. 92 : 667-
669 (1967)

154. ZOELLNER, N.,
PARRISIUS, G.:
Über die praktische Bedeutung
der Photosensibilisierung durch
Demethylchlortetracyclin.
Med. Klinik 57 : 749-752 (1962)

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Privatdozenten Dr. H. Dobbelstein.

Außerdem danke ich Frau R. Hoffmann und Frau M. Ernst für ihre immer freundliche und großzügige Hilfe.

Lebenslauf

Am 19.4.1951 wurde ich als Tochter des Arztehepaares Dr. Johannes Venhofen und Dr. Elisabeth, geb. Hahnowski in München geboren.

Hier besuchte ich Volksschule und Gymnasium und legte 1970 das Abitur ab. Im Oktober 1970 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians Universität München und bestand nach Vorphysikum 1971 und Physikum 1973 im Juni 1976 das Staatsexamen.

Am 12.10.1973 heiratete ich den Arzt Dr. Jobst Isbary. Am 24.11.1975 gebar ich meinem Sohn Tobias.

Im September 1976 beabsichtige ich, meine Medizinalassistentenzeit auf der II. Chirurgischen Abteilung des städtischen Krankenhauses München-Schwabing zu beginnen.

